

# Medicina Balear

Publicació de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears  
<http://www.ramib.org> <http://www.medicinabalear.org>

## SUMARI

### EDITORIAL

*Los hilos de seda de las arañas: un biomaterial con futuro* ..... 5-6  
 Manuel Elices Calafat

25 anys

### VIDA ACADÈMICA ..... 7-11

*El president Antich rep en audiència a la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears; Homenatge a l'acadèmic Dr. Antoni Montis Suau; El M.I. Sr. Dr. Miquel Manera, centenari; Conferència del Dr. Federico Hawkins; Presentació de "Topografia del Hospital Militar de Mahón, 1806"; Visita institucional al nou Hospital Universitari de Son Espases; José M<sup>o</sup> López Piñero, director de tesis doctorales; Adéu al mestre*

### ORIGINALS

*Diferencias en la expresión de PEX entre el centro y la periferia tumoral de los gliomas. Relación con el subtipo histológico y el grado tumoral*..... 12-21  
 M. Brell, J. Ibañez, A. Felpete, B. Burguera, M. Frontera, M. E. Couce

*Homocistinuria y Acidemia Metilmalónica (CbIC) de evolución fatal en un recién nacido: a proposito de un caso* ..... 22-26  
 M<sup>a</sup> A. Ruiz, S. Vetter, J. C. de Carlos, H. Corral, M<sup>a</sup> A. Torres, M<sup>a</sup> A. Vilaseca, J. García, A. Ribes

### REVISIÓ

*Síndrome del tunel carpiano: Valoración anatómico-clínica. Actualización en su diagnóstico y tratamiento*..... 27-35  
 A. Cañellas Trobat, F. J. Fernández Camacho, A. Cañellas Ruesga

### ARTICLES ESPECIALS

*¿Afecta el copago sanitario a la equidad?* ..... 36-41  
 J. M. Carbonero, G. L. Vich, F. Albertí, A. Truyols, J. R. Seguí, A. Galmés, G. A. Vich

*El área de farmacotecnia: una necesidad en pediatría* ..... 42-44  
 M<sup>a</sup>. Jesús Vega Bello

*Singularitats dels recursos d'assistència sanitària* ..... 45-54  
 J. Mateu Sbert, J. M. Vicens Gómez, J. Llobera Cànaves

*Ámbito de aplicación actual de los indicadores de salud ambiental*..... 55-60  
 G. Montesino Peña, M. A. Capó Martí, M<sup>a</sup> J. Anandón Baselga

### IMATGE DIAGNÒSTICA

*Mujer con placa eritemato-vesiculosa circular*..... 61-62  
 J. Gutiérrez de la Peña, C. M. Cardell

### LLIBRES

*Guía de terapéutica antimicrobiana*, de J. Mensa, J. M. Gatell, J. E. García-Sánchez, E. Letang i E. López-Suñé..... 64  
 Joan March Noguera



# ULTIMA HORA

**Ultima  
Hora**

Nº 1 en difusión y ventas según control 

Exclusiva de publicidad: GERENCIA BALEAR DE MEDIOS.

Tel. 971 71 09 75 / e-mail: gbm@gbm.es

[www.ultimahora.es](http://www.ultimahora.es)

GRUPO  SERRA



*d'aquí*

# Medicina Balear

www.medicinabalear.org

Publicació trimestral de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

<b>Director</b>	Macià Tomàs Salvà
<b>Redactor en cap</b>	José L. Olea Vallejo
<b>Coordinadors de secció</b>	Joan March Noguera (revistes i llibres) A. Arturo López González (avaluació d'originals)
<b>Vocals</b>	Ferran Tolosa Cabani, Joan Buades Reinés, Miquel A. Limón Pons, Nuria Matamoros Florí

## Consell científic extern

M<sup>a</sup> José Anadón Baselga (Universidad Complutense de Madrid), Miquel Capó Martí (Universidad Complutense de Madrid), Antonio Coca Payeras (Universitat de Barcelona), Alexandre García-Mas (Universitat de les Illes Balears), Federico Hawkins Carranza (Universidad Complutense de Madrid), Gabriel Martí Amengual (Universitat de Barcelona), Rosa Pulgar Encinas (Universidad de Granada), Ciril Rozman (Universitat de Barcelona)

Amb el patrocini de



**Govern de les Illes Balears**

Conselleria de Salut i Consum

i la col·laboració de



Revista inscrita en el Índice Médico Español, Dialnet i Latindex

## Edita

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30

Email: realacademiademedicina@yahoo.es - Pàgina web: <http://www.ramib.org>

## Junta directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

<b>President</b>	Bartolomé Anguera Sansó
<b>Vicepresident</b>	Josep Miró Nicolau
<b>Secretari General</b>	Vacant
<b>Vicesecretari</b>	Pere Riutord Sbert
<b>Tresorer</b>	Juana M <sup>a</sup> Sureda Trujillo
<b>Bibliotecari</b>	Macià Tomàs Salvà

## Imprimeix

Estudi Trama - Tel. 971 51 05 98 - [www.estuditrama.com](http://www.estuditrama.com) - [david@estuditrama.com](mailto:david@estuditrama.com)



### **Acadèmics d'honor**

2003 - Excm. Sr. Santiago Grisolia García, Premi Príncep d'Astúries

2007 - Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I

### **Acadèmics numeraris**

M.I. Sr. Miguel Manera Rovira  
M.I. Sr. Miguel Munar Qués  
M.I. Sra. Juana M<sup>a</sup> Román Piñana  
M.I. Sr. José Tomás Monserrat  
M.I. Sr. Guillermo Mateu Mateu  
M.I. Sr. Arnaldo Casellas Bernat  
M.I. Sr. José Miró Nicolau  
M.I. Sr. Feliciano Fuster Jaume  
Excm. Sr. Bartolomé Anguera Sansó  
M.I. Sr. Bartolomé Nadal Moncadas  
M.I. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández  
M.I. Sr. Francesc Bujosa Homar  
M.I. Sr. Ferran Tolosa Cabani  
M.I. Sr. Macià Tomàs Salvà  
M.I. Sr. Alvaro Agustí García-Navarro  
M.I. Sra. Juana M<sup>a</sup> Sureda Trujillo  
M.I. Sr. Juan Buades Reinés  
M.I. Sr. José L. Olea Vallejo  
M.I. Sr. Pere Riutord Sbert  
M.I. Sr. Joan Besalduch Vidal  
M.I. Sr. Fèlix Grases Freixedas  
M.I. Sr. Antonio Cañellas Trobat  
M.I. Sra. Marta Couce Matovelle

### **Protectors de la Reial Acadèmia**

Conselleria de Salut i Consum del Govern de les Illes Balears

Banca March

Grupo Serra

Col·legi de Metges de les Illes Balears

ASISA

OXIDOC

### **Benefactors de la Reial Acadèmia**

D. Manuel Cifré Ramos

Consell de Mallorca

### **Patrocinadors de la Reial Acadèmia**

Familia Medina Roses

Clinica Rotger

Mutua Balear

Fundación MAPFRE

Médicos Roselló

TIRME

Sa Nostra, "Caixa de Balears"

USP. Clínica Palmaplanas

EMAYA

Centre d'Anàlisis Biològiques

## SUMARI

### EDITORIAL

- Los hilos de seda de las arañas: un biomaterial con futuro* .....5-6  
Manuel Elices Calafat

---

### VIDA ACADÈMICA .....7-11

*El president Antich rep en audiència a la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears; Homenatge a l'acadèmic Dr. Antoni Montis Suau; El M.I. Sr. Dr. Miquel Manera, centenari; Conferència del Dr. Federico Hawkins; Presentació de "Topografia del Hospital Militar de Mahón, 1806"; Visita institucional al nou Hospital Universitari de Son Espases; José M<sup>o</sup> López Piñero, director de tesis doctorales; Adéu al mestre*

---

### ORIGINALS

- Diferencias en la expresión de PEX entre el centro y la periferia tumoral de los gliomas. Relación con el subtipo histológico y el grado tumoral*.....12-21  
M. Brell, J. Ibañez, A. Felpete, B. Burguera, M. Frontera, M. E. Couce
- Homocistinuria y Acidemia Metilmalónica (CbIC) de evolución fatal en un recién nacido: a propósito de un caso* .....22-26  
M<sup>a</sup> A. Ruiz, S. Vetter, J. C. de Carlos, H. Corral, M<sup>a</sup> A. Torres, M<sup>a</sup> A. Vilaseca, J. García, A. Ribes

---

### REVISIÓ

- Síndrome del tunel carpiano: Valoración anatomo-clínica. Actualización en su diagnóstico y tratamiento*.....27-35  
A. Cañellas Trobat, F. J. Fernández Camacho, A. Cañellas Ruesga

---

### ARTICLES ESPECIALS

- ¿Afecta el copago sanitario a la equidad?* .....36-41  
J. M. Carbonero, G. L. Vich, F. Albertí, A. Truyols, J. R. Seguí, A. Galmés, G. A. Vich
- El área de farmacotecnia: una necesidad en pediatría* .....42-44  
M<sup>a</sup>. Jesús Vega Bello
- Singularitats dels recursos d'assistència sanitària* .....45-54  
J. Mateu Sbert, J. M. Vicens Gómez, J. Llobera Cànaves
- Ámbito de aplicación actual de los indicadores de salud ambiental*.....55-60  
G. Montesino Peña, M. A. Capó Martí, M<sup>a</sup> J. Anandón Baselga

---

### IMATGE DIAGNÒSTICA

- Mujer con placa eritemato-vesiculosa circular*.....61-62  
J. Gutiérrez de la Peña, C. M. Cardell

---

### LLIBRES

- Guía de terapéutica antimicrobiana*, de J. Mensa, J. M. Gatell, J. E. García-Sánchez, E. Letang i E. López-Suñé..... 64  
Joan March Noguera



**¿Tiene alguna obsesión?**  
**Nosotros sí,**  
**servicio, servicio, servicio.**

**Más de 500.000 profesionales disfrutan de nuestro servicio.**

**SEGUROS PERSONALES**

- > Automóvil, Motos y Ciclomotores
- > Multirriesgo Hogar
- > Responsabilidad Civil General
- > Multirriesgo Viajes
- > Multirriesgo Accidentes
- > Multirriesgo Embarcaciones

**SEGUROS PROFESIONALES**

- > Responsabilidad Civil Profesional
- > Multirriesgo Farmacia
- > Responsabilidad Civil de Instalaciones Radiactivas
- > Multirriesgo Establecimientos Sanitarios
- > Responsabilidad Civil de Sociedades Sanitarias
- > Defensa y Protección por Agresión
- > Multirriesgo PYME



Más información en:

Teléfono Central de Madrid **91 343 47 00 - 902 30 30 10**

A través de internet: **[www.amaseguros.com](http://www.amaseguros.com)**

**A.M.A. Palma de Mallorca** 942 21 77 19

Barón de Pinopar 10 CP 07012

**[pmallorca@amaseguros.com](mailto:pmallorca@amaseguros.com)**

## Los hilos de seda de las arañas: un biomaterial con futuro

Manuel Elices Calafat

*Académico correspondiente*

El equipo del Prof. M. Elices ha publicado uno de los estudios más completos, a nivel mundial, sobre las propiedades mecánicas de los hilos de seda de las arañas. La investigación se ha realizado principalmente con arañas *Argiope trifasciata*, especie común en las Islas Baleares. En la actualidad también trabaja en ingeniería de tejidos, basada en seda de arañas, en colaboración con los hospitales Puerta de Hierro, Clínico y 12 de Octubre (en Madrid) y Marqués de Valdecilla (en Santander).

El Prof. Elices es catedrático de Ciencia de Materiales en la Universidad Politécnica de Madrid, académico numerario de las Reales Academias de Ciencias, de Ingeniería, y de la National Academy of Engineering (EE.UU.).

En la batalla de Crécy, en 1346, los soldados mallorquines al servicio del rey francés Felipe VI llevaban en su botiquín unas cajitas repletas de telarañas para taponar posibles heridas. El combate, con victoria de los ingleses comandados por Eduardo III, demostró la eficacia del arco inglés usado en masa contra la caballería acorazada francesa y, según algunos historiadores, marcó el comienzo del declive de la edad de la caballería.

Las propiedades hemostáticas de las telarañas ya fueron descritas por Plinio el Viejo, hace unos 2.000 años. Aunque esta costumbre se ha abandonado entre los humanos parece ser que todavía se practica con los animales. El éxito relativo —cuando no se produce una infección— puede ser debido a que la seda de la telaraña está recubierta con hongos que contienen antibióticos para evitar que otros microorganismos se coman la tela. Aún así, si la telaraña no es reciente, lo más probable es que la herida acaba infectándose.

Pero la propiedad más destacable de los hilos de seda de las arañas es su excelente tenacidad; la capacidad de ser, a la vez, muy resistente y muy flexible. Tanto es así que hasta la fecha ninguna fibra artificial ha conseguido superarla. Se ha especulado que si fuéramos capaces de construir una red de pesca, con las mismas propiedades que los hilos de seda de las arañas, podríamos atrapar un avión en pleno vuelo. Las extraordinarias propiedades mecánicas de las fibras de seda de las arañas hacen que sean unas prometedoras

candidatas, en medicina, para la ingeniería de tejidos.

Cuando se selecciona un material para un implante, la opción tradicional es que sea inerte; para no entorpecer el crecimiento y la actividad natural de las células en contacto con el biomaterial. Este objetivo no ha sido siempre realista, por inevitable. Las nuevas tendencias en la ingeniería de tejidos se basan en buscar materiales que proporcionen a las células implantadas un sustrato —un andamio— para que se adhieran y un soporte físico que guíe la formación de nuevos órganos. Las células transplantadas adheridas al andamio, proliferan, segregan sus propias matrices extracelulares, y estimulan la formación de nuevos tejidos. Durante este proceso, el andamiaje se va degradando y puede llegar a desaparecer. El biomaterial de la armadura debe ser un material multifuncional; capaz de facilitar la adhesión de las células, estimular su crecimiento y permitir la diferenciación. También debe ser biocompatible, poroso, resistente, maleable y biodegradable. Los andamios fabricados con hilos de seda de las arañas cumplen todos estos requisitos.

Una aplicación prometedora de la ingeniería de tejidos es la producción de tejido óseo; la paulatina degradación de la matriz de seda permite controlar la deposición de hidroxapatita que acaba formando una matriz trabecular como la del hueso. Experimentando con ratas se ha comprobado que los implantes de este tejido óseo (desarrollados en biorreactores cinco



semanas antes) se integran bien e inducen la formación de hueso al cabo de pocas semanas. El tejido cartilaginoso es otra oportunidad para las sedas. Ya se han hecho intentos utilizando capullos de seda de la araña de jardín, *Araneus diadematus*, con resultados satisfactorios.



Con la seda de las arañas también se pueden fabricar microcápsulas para administrar fármacos. Estas cápsulas son biocompatibles, resistentes y fácilmente funcionalizables. Mediante ingeniería genética se ha fabricado una proteína, llamada C16, que imita parcialmente una proteína que segrega la araña. Las microcápsulas se forman cuando esta proteína se absorbe sobre microgotas de aceite que previamente se ha emulsionado en una solución acuosa. El tamaño de las microcápsulas se puede controlar ajustando el tamaño de las gotas; por este procedimiento se consiguen cápsulas entre 1 y 30 micras de diámetro. La microestructura de las cápsulas es parecida a la del hilo de seda de la araña y les confiere una gran resistencia y tenacidad, lo cual es necesario si tienen que almacenar ingredientes muy concentrados y soportar la elevada presión osmótica que van a generar. Otro aspecto muy interesante es la posibilidad de funcionalizar la proteína C16 durante su producción, adaptándose a las necesidades del fármaco. Para ello, si se incorporan determinadas secuencias de aminoácidos se puede conseguir que la membrana se degrade en presencia de enzimas específicas de los tejidos adonde va dirigido el medicamento.

Los secretos de la mecánica celular se van desvelando poco a poco gracias a las modernas técnicas experimentales. Una línea de investigación prometedora va dirigida hacia medir y entender la respuesta del citoplasma a los estímulos mecánicos externos. Así, por ejemplo, se ha observado que determinadas células cancerígenas tienen una respuesta más rígida que las normales, que la diferenciación de las células madre no sólo se debe a estímulos químicos externos

y que los estímulos mecánicos también dirigen este proceso; la estimulación sobre un sustrato rugoso induce osteogénesis mientras que las neuronas proliferan a partir de estimulaciones sobre sustratos lisos.

La imaginación de los fascinados por el asombroso potencial de los hilos de

seda de las arañas no tiene límites. Para medir la deformación en diversos puntos del citoplasma acaba de utilizarse satisfactoriamente un sensor que es un minúsculo muelle donde el ingrediente principal es un trocito de hilo de seda de araña —40 aminoácidos— que, como ya se ha comentado, es muy flexible y resistente. En los extremos del segmento de seda se han insertado dos proteínas fluorescentes y la medida de la variación en la fluorescencia de esta molécula química permite estimar localmente la deformación.

Parece evidente que para seguir avanzando en el conocimiento —en particular en los campos de la biología, medicina y de la salud— hacen falta equipos multidisciplinares en los que colaboren, codo a codo, médicos, biólogos, químicos, físicos, ingenieros e informáticos. La especialización en todos los campos es tan grande que solamente el trabajo con un equipo bien coordinado permitirá ir desvelando los secretos que esconde la Naturaleza.

Los hilos de seda de las arañas, como biomateriales, están destinados a tener un gran protagonismo en medicina por sus propiedades mecánicas, biocompatibilidad, estabilidad térmica y facilidad de esterilización, degradabilidad, y capacidad de modificarlos genéticamente. La exploración de sus posibilidades acaba de empezar y la medicina regenerativa ha puesto muchas esperanzas en estas sedas. Es muy posible que en el futuro, en el botiquín del soldado, se incluyan productos basados en estas fibras sustituyendo las antiguas cajitas con telarañas.



## El president Antich rep en audiència a la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

El president del Govern de les Illes Balears, Francesc Antich, va rebre en audiència, en les dependències del Consolat de Mar el passat dia 5 de juliol de 2010, a membres de la nova junta directiva de la Reial Acadèmia de Medicina. Formaven part de la delegació el president de l'entitat, Bartomeu Anguera; el vicepresident, Josep Miró; el vicesecretari, Pere Riutord; la tressorera, Joana Maria Sureda i el bibliotecari i director de la revista Medicina Balear, Macià Tomàs. En la trobada també va estar present el Conseller de Salut i Consum, Vicenç Thomàs.



*D'esquerra a dreta, Pere Riutord, Vicenç Thomàs, Joana M<sup>a</sup> Sureda, Bartomeu Anguera, el president Francesc Antich, Macià Tomàs i Josep Miró*



En un ambient cordial, Bartomeu Anguera va entregar al president exemplars de les principals publicacions de la Reial Acadèmia, va agrair la col·laboració que atorga la conselleria de salut i consum a la corporació i va exposar la situació actual i les principals línies d'actuació per als propers anys.

## Homenatge a l'acadèmic Dr. Antoni Montis Suau

El passat dia 6 de juliol de 2010, cinc mesos després del seu decés, va tenir lloc una emotiva sessió necrològica en memòria de l'acadèmic numerari doctor Antoni Montis.

Va obrir l'acte el Dr. Bartomeu Anguera, president de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, acompanyat pel director general de l'IB-Salut, Josep Pomar; el director general d'Acreditació i Avaluació de la Conselleria de Salut i Consum, Joan Llobera, el president del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Balears, Antoni Real, el vicepresident del Col·legi Oficial de Metges de Balears, Javier Martín Brollo, el president de la Reial Acadèmia Mallorquina d'Estudis Genealògics, Heràldics i Històrics, Román Piña, el patró de la Fundació Catalina Mir de Bonilla, Francisco Bouthelier, l'editor Pere Serra i els seus companys acadèmics, entre d'altres.

En el cerimònia van estar presents la seva esposa, Margarita Palos i els seus fills, Antonio, Margarita, María Concepción, Raimundo, Jose M<sup>a</sup> i Luis. Acompanyant-los es trobaven la resta dels seus familiars i amics i un nombrós públic. La seva filla María Concepción, MIR en dermatologia, va agrair a tots els membres de la Reial Acadèmia l'afecte amb el qual sempre van acollir el seu pare durant els vint-i-tres anys que va pertànyer a la Corporació.

En l'homenatge, metges, acadèmics, familiars i amics, van llegir unes paraules elogiant la figura que va representar el dermatòleg Antoni Montis, escrits que es van publicar en un opuscle editat per la Reial Acadèmia de Medicina.



*Pere Serra, Margarita Palos i els seus fills Antonio, Margarita, M<sup>a</sup> Concepción, Raimundo, José M<sup>a</sup> i Luis. Al centre, el president Bartomeu Anguera*



### El M. I. Sr. Dr. Miquel Manera, centenari

El 20 d'agost passat el nostre company d'acadèmia, M. I. Sr. Dr. Miquel Manera va complir cent anys, envoltat per l'estimació dels seus familiars, amics i companys de professió. Nascut a Palma i llicenciat a Barcelona, cardiòleg de especialitat, va ingressar el 1963 a la Reial Acadèmia amb el discurs "Infarto cardiaco insular". A la nostra corporació ha pronunciat els discursos inaugurals dels anys 1965 i 1981.

Rebi la nostra felicitació.

### Conferència del Dr. Federico Hawkins

La Reial Acadèmia de Medicina va acollir dia 8 d'octubre passat la conferència "L'aportació del Dr. Marañón a l'Endocrinologia" pronunciada pel professor Federico Hawkins, Cap del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital 12 d'octubre de Madrid i Catedràtic de Medicina de la Universitat Complutense de Madrid.



*El Prof. Federico Hawkins en un moment de la conferència*

La presentació del conferenciant va ser a càrrec de l'acadèmic Alfonso Ballesteros, qui va destacar els aspectes de més relleu del currículum professional del professor Hawkins.

El conferenciant va fer un recorregut per la biografia i obra del Dr. Marañón i la seva relació amb els avanços de l'Endocrinologia espanyola.

### Presentació de "Topografía del Hospital Militar de Mahón, 1806"

Dia 26 d'octubre de 2010 va tenir lloc al Centro de Historia y Cultura Militar del carrer Sant Miquel l'acte de presentació del facsímil "Topografía del Hospital Militar de Mahón, 1806" del doctor Antonio Hernández Morejón (1773-1836), que va realitzar l'acadèmic numerari M. I. Sr. Dr. Alfonso Ballesteros.



### Visita institucional al nou Hospital Universitari de Son Espases

El President de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears Dr. Bartomeu Anguera, acompanyat pel Vicepresident Dr. Josep Miró, el Vicesecretari Dr. Pere Riutord i els Acadèmics Numeraris Dra. Juana María Román, Dr. Alfonso Ballesteros, Dr. Bartomeu Nadal i Dr. Francesc Bujosa, han duit a terme una visita Institucional al nou Hospital Universitari de Son Espases.

Rebutts pel Conseller de Salut i Consum Dr. Vicenç Thomàs i els Directors Generals Dr. Josep Pomar i Dr. Joan Llobera, han realitzat un recorregut per les dependències del centre hospitalari, rebent una informació detallada de la seva capacitat assistencial, tècnica i docent.



*El conseller Vicenç Thomàs dona la benvinguda als membres de la Reial Acadèmia*



---

## José M<sup>a</sup> López Piñero, director de tesis doctorales

José Tomás Monserrat

*Académico numerario*

---

La muerte del profesor José M<sup>a</sup> López Piñero (Mula, Murcia, 1933), el pasado día 8 de agosto, me ha traído un sentimiento de orfandad. Ciertamente es que nos vimos espaciadamente pero, en la lejanía, sabía dónde estaba y tenía la seguridad de que me atendería si lo necesitaba. En toda España han sido muchísimas las manifestaciones de sincera condolencia y de recuerdo de su portentosa vida de profesor universitario y de su extensa y profunda obra como historiador de la medicina. Por mi parte siento la necesidad de expresar mis sentimientos de agradecimiento a su ayuda en elegir, dirigir, patrocinar y publicar mi tesis doctoral.

El considerar que algunas circunstancias por las que atravesé, hace medio siglo, pueden repetirse de un modo parecido hoy me inducen, con evidente retraso, a rememorar en unas pinceladas la gigantesca personalidad del profesor José M<sup>a</sup> López Piñero para que sirvan de ejemplo de lo que un docente-investigador vocacional puede hacer y ofrecer a sus discípulos: tiempo y sabiduría.

Acabada la carrera de medicina oposité al Cuerpo de Sanidad de la Armada (1959). Destinado al Hospital departamental de Cartagena (1960) tuve la suerte de que bastantes de mis nuevos compañeros eran ya doctores o estaban preparando sus tesis. A mí me ilusionaba obtener el grado y acudí al consejo del profesor Diego Ferrer, catedrático de Histología, conocido en mi etapa de alumno en el Hospital de la Esperanza de Barcelona. Don Diego amablemente me aconsejó que, si de verdad quería hacer el doctorado, el primer paso era “tener un tema a investigar, a ser posible un tema concreto a desarrollar bajo la dirección de un experto”. En espera de ello y dada mi situación en Cartagena, me aconsejó matricularme de las obligadas asignaturas del doctorado en la Facultad de Medicina de Granada y, conocedor de mi afición a la historia de la Medicina, de todas las posibles opciones a director de tesis, sin dudar me aconsejó a un novel profesor de Valencia que todo lo arrasaba con su saber y su entusiasmo: el profesor José M<sup>a</sup> López Piñero. El Profesor Ferrer se ofreció a ponernos en contacto. Y así fue: pocas semanas después recibí una amable misiva del profesor de Valencia en la que, conocedor de mi interés, me invitaba a desplazarme a su cátedra de Historia de la Medicina de



Valencia, cualquier sábado por la mañana, con la seguridad de que podría alojarme en el contiguo Colegio Mayor universitario Luis Vives, del que era director, y poder así continuar trabajando el domingo.

Tomé el bus de Cartagena a Alicante y el de Alicante-Valencia. El departamento de Historia de la Medicina estaba situado en un semisótano del ala derecha de la Facultad de Medicina de Valencia.

Me presenté y como carta de presentación mostré mi laborioso trabajo sobre el Hospital de Sra. Santa Ana de Cartagena. Lo hojeó y rápidamente dijo que “para tesis doctoral, nada de historias de una entidad”. En aquellos momentos su línea de investigación se centraba en el desarrollo y evolución de las llamadas “generaciones intermedias” o “generaciones puente” pues gracias a ellas había sido posible el florecimiento de la “generación de sabios”.

Le interesaba un doctorando para estudiar y comprobar cómo se habían asimilado en España los grandes descubrimientos europeos, en especial los referentes a la práctica quirúrgica como la asepsia y la antisepsia, la introducción de la anestesia local y general por cloroformo o por éter, la sutura por catgut, la termocauterización, etc. Me propuso como tema de estudio investigar la vida y la contribución del doctor Juan Creus y Manso a la moderna cirugía española. Ilusionado, acepté como un sueño el poder colaborar en el proyecto de la cátedra valenciana sobre el estudio de la introducción de la ciencia moderna en la España del siglo XIX.

La base del trabajo era “fichar”. Todo lo leído tenía que ficharse. Era preciso realizar la ficha según un modelo tipo, bien determinado y con un objetivo concreto. Había fichas de autores, fichas de materias, fichas para libros, para artículos publicados en revistas, etc. En cualquier momento, con la ficha sola, debía disponerse del patronímico y apellidos del autor, título exacto del libro o del artículo de referencia, tema, editorial, ciudad de impresión, página y un resumen o extracto del trabajo. Para el profesor López Piñero la historia de la Medicina era una ciencia exacta y su base eran la documentación científica y la bibliometría.

Por entonces, a su lado ya estaba su esposa e inseparable compañera María Luz Terrada Ferrandiz a la que tanto le debemos sus discípulos y alumnos. El domingo por la tarde regresé a casa con una buena cantidad de libros, artículos y revistas que hacían referencia al Dr. Creus y Manso, personaje con el que, a partir de entonces, iba a conocer a fondo. A las dos semanas nuevamente acudí a la Cátedra y al Colegio Mayor para revisar y corregir el método de fichar, clasificar y enumerar los temas, separar capítulos... Así, cada dos semanas y durante unos tres años el Prof. López Piñero me fue entregando parte de su sabiduría y valiosísimo tiempo, guiando la redacción y las conclusiones de la tesis, orientando la encuadernación de los ocho tomos de la misma, tutelando la presentación al claustro, enfocando el nombramiento de los componentes de tribunal, etc. El “que pase el doctorando” y la defensa de mi tesis “La obra médico-quirúrgica de Juan Creus y Manso” fue facilitada por las explicaciones que José M<sup>a</sup> ofreció

como director al Tribunal de tesis. Otros motivos de agradecimiento fueron la publicación de la tesis en Cuadernos Valencianos de Historia de la Medicina y de la Ciencia y el posterior patrocinio de unas comunicaciones sobre Enrique Ferrer y Viñerta (1830-1891) en distintos congresos. José María vivió la ética de los valores y del esfuerzo que aprendió en tiempos de estudiante becario, por oposición, en el Colegio Mayor Juan de Ribera, de Burjassot. De una manera altruista, tolerante, dirigió 78 tesis doctorales y más de cien tesinas de licenciatura. Su obra escrita es sencillamente impresionante. Sin duda José M<sup>a</sup> López Piñero es una de las figuras más importantes de la Historiografía de la Medicina y de la Historia de la Ciencia española de todos los tiempos.

Que su recuerdo nos sirva de ejemplo. A su familia, la expresión de nuestras condolencias.

Descanse en paz.

## Adéu al mestre

Francesc Bujosa i Homar

*Acadèmic numerari*

En la meua escala d'agraïments, que és una escala molt alta i amb graons amples i profunds, hi ocupa el segon lloc —el primer serà sempre per a la mestra del Pla de na Tesa— el qui fou el meu mestre, el professor José María López Piñero, catedràtic d'història de la ciència de la Universitat de València, que morí fa tres setmanes.

Aquesta escala està ordenada seguint el criteri de la quantitat d'ensenyaments rebuts o, semblantment, el nombre d'hores que les persones esmerçaren en la meua educació.

La coneguda pobresa dels resultats no us ha de dur a menysvalorar-ne l'esforç que, en el cas de López Piñero, fou enorme i d'una extraordinària qualitat. El recent traspàs del professor de València ha provocat i provocarà una multitud de notes necrològiques en què, sens dubte, es comentarà la seva extraordinària tasca com a fundador d'institucions de gran prestigi, com a publicista i generador de vocacions. Molts fórem els que, enlluernats per la seva personalitat, creguérem que conreant la història de la ciència trobaríem la felicitat. No és, tanmateix, la meua intenció comentar la labor acadèmica del meu mestre, ni tan sols les seves quasi inigualables capacitats engresca-

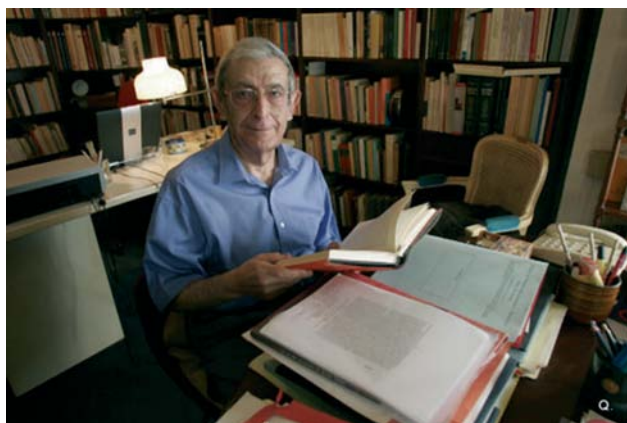
dors. Altres ho faran amb més autoritat i destresa que no jo. La meua única intenció ara és fer-li explícit i públic el meu agraïment. En primer lloc, per tot el que em va aconseguir transmetre que fou, ja ho he dit, molt menys del que el seu esforç i dedicació haurien merescut. Mea culpa. Però, tant o més que pel que em va ensenyar, el meu agraïment és perquè em vaig divertir molt i molt durant les gairebé infinites hores que vaig passar-hi devora. Al costat de l'home que posava a favor de la seva voluntat de seductor intel·lectual totes les capacitats per a l'exageració, la demagògia, l'histrionisme, l'humor, la crítica despietada, l'exercici de la imaginació, la ironia, la humilitat —a dies falsa, a dies vertadera—, la procacitat, la irreverència, l'afabulació, l'escarni i la caricaturització. Tot ajudat per una memòria absolutament prodigiosa. El camí o el mètode que empràrem per a la formació i per a la diversió fou un de molt senzill: la discussió acalorada. Aquells debats intel·lectuals —de vegades tots dos sols, de vegades amb cor—, tenien per excusa les múltiples filies i fòbies que José María desvetllava al cap de cinc minuts d'haver-hi parlat.

Entre les filies hi havia la que tenia per autors com Ranke i Daremberg, als qui jo i el meus companys consideràvem més pesats que el plom.



També la que tenia per alguns historiadors i sociòlegs americans de la ciència —Price, Merton, Garfield— que crearen l'expressió de ciència de la ciència i que jo, per poder discutir, deia que eren massa escèptics. De les seves altres filies, n'hi havia una que era clarament fingida i demagògica: l'afecció al flamenc. Les meves opinions de llavors sobre el flamenc no són ara reproduïbles. Entre les fòbies que Piñero conrava hi havia, en primer lloc, les que tenien com a causa o objectiu els integrants del que ell anomenava "So call madrileñan culture": Ortega y Gasset, Zubiri, Marañón i Julián Marías, principalment. Autors que rebien, una vegada i una altra, els seus dards crítics, enverinats i, no poques vegades, ben encertats.

En aquest aspecte va trobar poca oposició, per part meva. Ben al contrari, vaig quedar empeltat d'aques-



*Jose Mª López Piñero (1933 – 2010)*

encara, en la seva accentuació amb el pas del temps, hi havia una mica de gelosia, un sentiment, ja ho sabeu, difícil d'evitar quan hi ha estimació. I n'hi havia molta, d'estimació, entre el meu mestre i jo. Era, la seva, una gelosia que segurament hauria estat minorada si la meva, en ocasions dissimulada però sempre existent, tímidesa a l'hora dels afalagaments i de les declaracions de gratitud no m'hagués impedit dir-li clarament que en la meva escala, llarga i profunda, d'agraïments ell hi ocupava —i hi ocuparà— el segon lloc. Sens dubte.

tes animadversions. Infinites discussions va provocar, en canvi, la seva exagerada i progressiva fòbia a tres figures que jo admirava d'allò més: Foucault, T.S. Kuhn i Joan Fuster.

Estic segur que més d'un trobarà pretensions el que diré, però la veritat és que de vegades pens que en aquestes fòbies i, més



## Diferencias en la expresión de PEX entre el centro y la periferia tumoral de los gliomas. Relación con el subtipo histológico y el grado tumoral

M. Brell<sup>1</sup>, J. Ibáñez<sup>1</sup>, A. Felpete<sup>2</sup>, B. Burguera<sup>2</sup>, M. Frontera<sup>2</sup>, M. E. Couce<sup>3</sup>

1- Servicio de Neurocirugía. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

2- Unidad de Investigación. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

3- Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

### Resumen

Los gliomas de alto grado se caracterizan por su rápido crecimiento y su alta capacidad infiltrativa. En el proceso de invasión, las células neoplásicas interactúan con la matriz extracelular y con las células sanas del parénquima cerebral circundante. Las metaloproteinasas son endopeptidasas capaces de degradar la matriz extracelular favoreciendo la migración de las células tumorales. PEX, un fragmento derivado de la metaloproteinasa de matriz 2 (MMP-2), y expresado por numerosos tipos de tumores, se comporta como inhibidor de la proliferación y migración celular, así como de la angiogénesis tumoral. En el presente trabajo demostramos mediante el análisis topográfico de una serie de gliomas, que existen diferencias en la expresión de PEX entre áreas del centro y de la periferia tumoral a pesar de ser similares histológicamente. Ello supone una prueba más de la heterogeneidad de los gliomas, lo que debe tenerse en cuenta en el momento de planificar una biopsia diagnóstica o diseñar una estrategia terapéutica.

**Palabras clave:** Glioma, heterogeneidad, PEX, Metaloproteinasas, RT-PCR.

### Abstract

Gliomas, particularly those of high WHO grade, share basic features of fast tumor growth and diffuse infiltration of brain tissue. Invasion of glioma cells requires interaction with the extracellular matrix and surrounding cells of the healthy brain tissue. Metalloproteinases degrade extracellular matrix molecules and create a more permissive environment for cell migration. A fragment of MMP-2 called PEX is naturally expressed in various human tumors and has been shown to inhibit angiogenesis, cell proliferation, and migration. Our study, by means of a topographical dissection of large resections of gliomas, demonstrates similar histological findings in central and peripheral regions of these tumors, no clear differences in tumor cell proliferation, but significant differences with regard to PEX RNA expression, particularly in the high grade group of gliomas. These results reinforce the notion of molecular heterogeneity within the glioma mass, which could be of importance when planning different therapeutic strategies in the future. In addition, they suggest the need for maintaining orientation in the sampling of these resection specimens and for the planning of a biopsy surgical procedure.

**Keywords:** Glioma, heterogeneity, PEX, Metalloproteinase, RT-PCR.

### Introducción

Los gliomas son las neoplasias primarias más frecuentes del SNC. Una de sus principales características es su gran capacidad infiltrativa e invasiva del tejido cerebral en el que asientan. Es precisamente la invasión del parénquima cerebral por las células del glioma lo que determina en gran medida el comportamiento agresivo de estas neoplasias y es causa, en gran medida, del fracaso de la estrategia actual de tra-

tamiento (máxima resección segura seguida de radioterapia y quimioterapia)<sup>1</sup>. Las bases genéticas del comportamiento biológico de los gliomas no son del todo conocidas en la actualidad, de modo que algunos autores han sugerido que la capacidad de infiltración difusa que muestran estas células sea probablemente debida a la activación de determinados genes<sup>2</sup>. En ese sentido, en función de la expresión o no de un perfil genético específico de invasión, podrían distinguirse en el seno de un tumor dos



subpoblaciones celulares con comportamiento distinto: una población eminentemente proliferativa e inmóvil situada en el centro de la masa tumoral, y otra fundamentalmente invasiva, móvil y situada en la periferia del tumor<sup>3</sup>, donde tendrían lugar los fenómenos de angiogénesis, implicados e imprescindibles en los mecanismos de invasión tumoral<sup>4,5</sup>. Las características biológicas de estas dos subpoblaciones han sido y continúan siendo en nuestros días motivo de investigación, ya que, un mejor entendimiento de las bases moleculares de esta heterogeneidad regional redundará en un mayor conocimiento de la patogénesis de los gliomas y de posibles dianas terapéuticas<sup>6,7</sup>.

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son endopeptidasas fuertemente relacionadas con la invasión tumoral, ya que juegan un papel fundamental en la destrucción de la matriz extracelular y en la activación de numerosos factores de progresión<sup>8</sup>. La metaloproteinasa de matriz 2 (MMP-2) se ubica fundamentalmente en la superficie de los vasos sanguíneos y de las células tumorales, y es especialmente abundante en los gliomas de alto grado<sup>4,5,7</sup>. Un fragmento derivado por autocatálisis de la misma y denominado PEX (noncatalytic C-terminal hemopexin-like domain) actúa simultáneamente como inhibidor de la angiogénesis, proliferación y migración celular, regulando la interacción de MMP-2 con la integrina  $\alpha_3$ , paso fundamental en el proceso de invasión<sup>9-11</sup>. Estudios in vivo han demostrado la eficacia terapéutica de esta molécula en gliomas<sup>12</sup>.

La expresión de PEX se ha relacionado con el grado histológico y el subtipo de glioma, y paradójicamente, parece ser máxima en el GBM y mínima en el oligodendroglioma, caracterizado por presentar menos capacidad invasiva y proliferativa y menor vascularización<sup>4</sup>.

En un estudio previo<sup>13</sup>, pudimos demostrar en una serie de gliomas, la existencia de diferencias en el metabolismo energético entre regiones distintas del mismo tumor. Además, estas diferencias no seguían una distribución aleatoria, sino que seguían un patrón característico en áreas concéntricas: la mayor capacidad antioxidante se situaba en el centro tumoral mientras que la máxima funcionalidad mitocondrial se situaba en la periferia. Del mismo modo, la angiogénesis, la proliferación y la migración celular parecen seguir también un patrón de distribución concéntrico. Por ello, y dado que PEX se comporta como inhibidor de la angiogénesis, proliferación y migración celular, el objetivo del presente estudio fue evaluar

la expresión de PEX en el centro y en la periferia tumoral de una serie de gliomas, para analizar la posible heterogeneidad intra o inter-tumoral en la expresión del mismo. Además se estudió el impacto pronóstico de la expresión de PEX.

## Material y Métodos

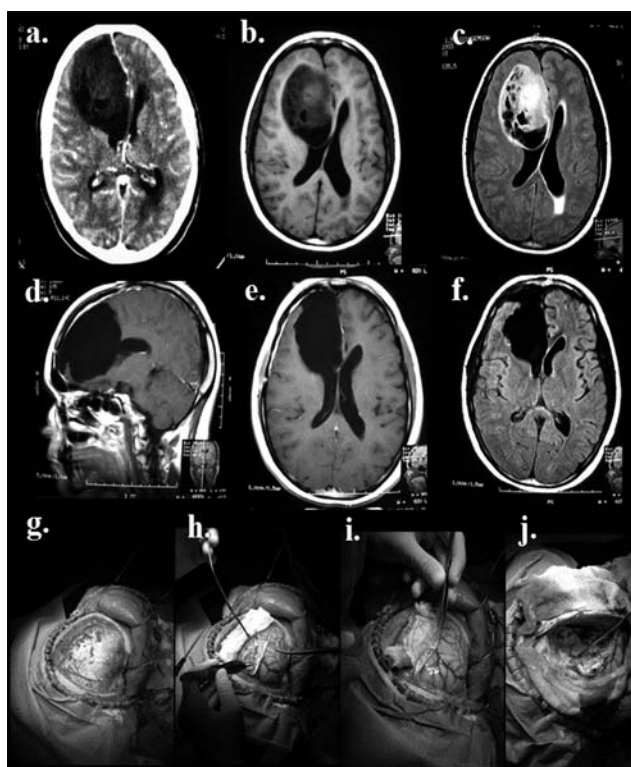
### *Selección de pacientes y muestras*

Se incluyeron 28 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, atendidos en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Son Dureta, y tributarios de cirugía exéresica. Todos los pacientes fueron intervenidos mediante craneotomía y resección en bloque de la lesión que fue enviada al laboratorio desde el quirófano en un periodo máximo de 10 minutos. Tras la evaluación histológica intraoperatoria para diagnóstico, se procedió a la disección concéntrica de las muestras (Figura 1), obteniéndose secciones representativas del centro y de la periferia tumoral para análisis en fresco. Se estudiaron un total de 56 regiones tumorales. La clasificación histológica de las mismas se efectuó de acuerdo a los criterios de la OMS<sup>14</sup>. La expresión de PEX se evaluó mediante RT-PCR en tiempo real (real time RT-PCR). En todos los casos se tomaron muestras inmediatamente adyacentes a las seleccionadas para análisis de PEX del centro y de la periferia, para tinción con hematoxilina-eosina y análisis histológico, así como para el análisis inmunohistoquímico de Ki-67 y p53. Se recogió toda la información clínica y de seguimiento de todos los pacientes, que fueron tratados de acuerdo a un protocolo preestablecido común. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de las Islas Baleares y por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Son Dureta. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado de participación en el estudio.

### *Análisis histológico e inmunohistoquímico*

Se obtuvieron secciones de 5  $\mu$ m de los bloques de parafina del centro y la periferia tumoral para tinción con hematoxilina-eosina.

El análisis inmunohistoquímico se realizó con la ayuda del sistema automatizado Dual Link Envision+ detection de Dako con anticuerpos para la determinación de Ki-67 (Dako, clone MIB-1, dilución 1:800) y p53 (Dako, clone DO-7; dilución 1:200).



*Figura 1. a. Imagen preoperatoria TC con contraste. Se observa voluminosa lesión intraxial frontal derecha, con áreas quísticas en su interior y captación sutil de contraste, que produce efecto de masa sobre estructuras de línea media.*

*b. Imagen preoperatoria RM axial T1. Se observa que la lesión posee cierta heterogeneidad con áreas espontáneamente hiperintensas en su interior.*

*c. Imagen preoperatoria RM axial flair.*

*Radiologicamente, la lesión posee límites bien definidos respecto al parénquima cerebral circundante.*

*d. Imagen postoperatoria RM sagital T1 con gadolinio, donde no se observan restos tumorales.*

*e. Imagen postoperatoria RM axial T1 con gadolinio que demuestra la exéresis completa y la normalización de estructuras de la línea media.*

*f. Imagen postoperatoria RM axial flair que demuestra la exéresis completa y la normalización de estructuras de la línea media.*

*g. Secuencia de imágenes intraoperatorias de la lesión expuesta en las imágenes 3.a., 3.b., 3.c., 3.d., 3.e. y 3.f.: craneotomía frontal derecha con exposición de la línea media.*

*h. Secuencia de imágenes intraoperatorias de la lesión expuesta en las imágenes 3.a., 3.b., 3.c., 3.d., 3.e. y 3.f.: apertura de la duramadre con base al seno longitudinal superior respetando las venas puente.*

*i. Secuencia de imágenes intraoperatorias de la lesión expuesta en las imágenes 3.a., 3.b., 3.c., 3.d., 3.e. y 3.f.: tras la apertura dural queda expuesto el lóbulo frontal, observándose las circunvoluciones ensanchadas y*

*aplanadas como signos indirectos de la presencia de la lesión subyacente, pero sin apreciarse, a diferencia de lo que cabría esperar por la imagen preoperatoria, un tumor de límites claramente definidos.*

*j. Secuencia de imágenes intraoperatorias de la lesión expuesta en las imágenes 3.a., 3.b., 3.c., 3.d., 3.e. y 3.f.: lecho de resección quirúrgica tras la extirpación. La hoz cerebral y el ventrículo lateral resultaron límites anatómicos claramente identificables en el plano medial y en profundidad. En el plano lateral, la diferencia de consistencia y color guió la resección. Obsérvese en la imagen el ventrículo lateral abierto y la superficie endimaria y plexo coroide del mismo expuestos.*

El análisis inmunohistoquímico se realizó de manera semicuantitativa, determinándose un índice de proliferación Ki-67 para cada muestra, mientras que para p53 se consideró la inmunexpresión débil/focal (1+) cuando una minoría de las células mostraban expresión de la proteína siendo esta además débil o cuando sólo algunas células dispersas mostraban reactividad, moderada (2+) cuando menos del 50% de las células expresaban la proteína y fuerte/difusa (3+) cuando se observaban más del 50% de las células positivas.

### **RT PCR en tiempo real**

La extracción de ARN del tejido se efectuó con el kit comercial RNeasy Lipid tissue Mini kit (Qiagen), y con la ayuda de la estación de trabajo QiaCube (Qiagen), mientras que para la retrotranscripción se empleó el kit comercial Superscript III kit (Invitrogen), siguiendo las especificaciones del fabricante. La PCR en tiempo real se realizó con el sistema 7500 ABI system (Applied Biosystems), de acuerdo a protocolos estándar y con reactivos SybrGreen (Applied Biosystems).

Las reacciones de PCR se efectuaron para un volumen total 12µl que contenía 2µl de ADNc a una dilución de 1:10. Todas las reacciones se realizaron por triplicado. Los niveles de expresión se calcularon por el método de la curva estándar<sup>15</sup>.

La normalización de la expresión génica en todas las muestras se efectuó con 3 genes control (house-keeping genes) (ABL1, TBP y HPRT1)<sup>16, 17</sup>. Las secuencias de los cebadores se detallan en la Tabla I.

Gen	Secuencias de los cebadores	Tamaño del producto de la PCR (bp)	T <sub>a</sub> (°C)
ABL	S 5'-CAACACTGCTTCTGATGGCAA-3' A 5'-CGGCCACCGTTGAATGAT-3'	92	57
TBP	S 5'-GAGCTGTGATGTGAAGTTTCC-3' A 5'-TCTGGGTTTGATCATCTCTAG-3'	117	57
HPRT1	S 5'-TGAGGATTGGAAAGGGTGT-3' A 5'-GAGCACACAGAGGGCTACAA-3'	118	56
PEX	S 5'-TTGACGGTAAGGACGGACTC-3' A 5'-ACTTGCAGTACTCCCCATCG-3'	153	59

Tabla 1.

### Análisis estadístico

Debido que la muestra no se ajusta a una distribución normal, se emplearon test estadísticos no paramétricos en el análisis. Las diferencias intratumorales en la expresión de PEX se analizaron mediante el test de Wilcoxon para datos apareados, mientras que las diferencias intertumores fueron evaluadas mediante el test de la U de Mann-Whitney. Sólo se consideró como significativo el nivel de significación  $P < 0.05$ .

La supervivencia global fue calculada desde el día del tratamiento quirúrgico hasta la fecha del éxito o de la última visita y la supervivencia libre de progresión desde el día de la intervención hasta la fecha de recidiva o progresión tumoral. El análisis de supervivencia se efectuó mediante el cálculo de la curva de supervivencia de acuerdo con el método de Kaplan-Meier y la probabilidad de supervivencia entre subgrupos fue comparada mediante el test de log-rank. Todo el análisis estadístico se efectuó con el paquete estadístico SPSS 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL)

### Resultados

Las principales características clínicas y patológicas de la serie se muestran en la Tabla II. Se incluyeron un total de 28 pacientes, 24 con diagnóstico de glioma y 4 afectos de metástasis cerebrales. Diecisiete casos (68%) fueron gliomas de alto grado, 12 (43%) GBM y 7 (25%) gliomas anaplásicos, mientras que 4 tumores (14%) fueron gliomas de bajo grado. Siete gliomas presentaban componente oligodendroglioma (4 oligodendrogliomas de bajo grado y 3 oligodendrogliomas anaplásicos). Veinte pacientes (71.4%) fueron varones, y, la mediana de edad para

toda la serie fue de 53 años (rango, 14-81). Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía exéretica lográndose una resección completa en 15 pacientes (53.5%) y una resección parcial en 13 casos (46.5%). Tras una mediana de seguimiento de 14 meses (rango, 1.1-29.1), 15 pacientes (53.5%) permanecían vivos, 10 pacientes (35.7%) habían fallecido y 3 casos se habían perdido de seguimiento. La mediana de supervivencia para los pacientes afectos de GBM fue de 8.8 meses (rango, 4.6-12.9), y para pacientes diagnosticados de metástasis de 4.4 meses (rango, 3.3-4.6), mientras que la supervivencia mediana para los pacientes con glioma anaplásico o glioma de bajo grado no se había alcanzado a fin de seguimiento.

### Análisis histológico e inmunohistoquímico

Se observó una alta densidad celular tanto en el centro como en la periferia de los tumores analizados. En la región central de 9 tumores se detectó necrosis con núcleos en empalizada, y en 6 de estos se observó la presencia de infarto y trombosis vascular. En 8 de estos tumores con necrosis central también se observó necrosis en la periferia, y en 3 de ellos áreas de infarto tumoral. Se identificó vascularización glomeruloide y/o proliferación endotelial en 13 regiones centrales y en 8 periféricas. No se observaron diferencias significativas en la densidad celular o en la presencia de necrosis entre el centro y la periferia de las lesiones. La proliferación vascular en forma de vascularización glomeruloide y/o proliferación endotelial se identificó con mayor frecuencia en las áreas centrales de los tumores que en las periféricas. El índice de proliferación celular Ki-67 fue similar en el centro y la periferia de las lesiones, oscilando entre el 5 y el 100%. Todos estos resultados se muestran en la Tabla III.

### RT-PCR en tiempo real.

Los resultados de la RT-PCR en tiempo real confirman la existencia de expresión de PEX en una serie de gliomas de diferente grado y subtipo histológico, así como en 4 metástasis cerebrales. Se hallaron diferencias en la expresión de PEX entre el centro y la periferia lesional en todos los casos, siendo mayor la expresión de PEX en el centro con respecto a la periferia en la mayoría de los tumores analizados (68%) (Tabla IV). Estas diferencias alcanzaron significación estadística en los gliomas ( $p=0.031$ ) y especialmente en los gliomas de alto grado ( $p=0.022$ ) (Figura 2)



Caso nº	Edad / Género	Histología	Tipo de cirugía	Radioterapia	Quimioterapia
1	60 / v	OA	RC	Si	Si
2	41 / v	GBG	RC	No	No
3	42 / v	AA	RP	Si	Si
4	47 / v	GBM	RP	Si	Si
5	65 / f	MET	RC	No	No
6	79 / f	GBM	PR	No	No
7	79 / v	MET	RC	Si	Si
8	20 / v	AA	RP	Si	Si
9	69 / v	GBM	RP	Si	Si
10	46 / v	GBG	RC	No	No
11	36 / v	GBG	RC	No	No
12	44 / v	GBM	RC	Si	Si
13	73 / v	GBM	RP	Si	No
14	24 / f	OA	RC	Si	Si
15	81 / v	GBM	RC	No	No
16	79 / f	GBM	RP	Si	No
17	60 / v	GBM	RP	Si	Si
18	41 / v	OA	RC	Si	Si
19	79 / f	GBM	RP	Si	Si
20	15 / v	AA	RC	Si	Si
21	45 / v	GBG	RP	No	No
22	53 / v	MET	RC	Si	No
23	14 / v	AA	RP	Si	Si
24	68 / f	GBM	RP	Si	Si
25	61 / v	MET	RC	Si	No
26	65 / f	GBM	RC	Si	Si
27	52 / f	GBM	RC	Si	Si
28	53 / v	GBG	RP	No	No

Tabla 2: Características clinicopatológicas

OA: Oligodendroglioma Anaplásico; GBG: Glioma de bajo grado; AA: Astrocitoma Anaplásico; Met: Metástasis;  
GBM: Glioblastoma; OA: Oligodendroglioma Anaplásico; RC: Resección completa; RP: Resección parcial

Casos	Densidad celular	Necrosis en empalizada	Necrosis de infarto	Proliferación vascular	P53	Ki-67 %
1 centro	Alta	Si	No	Si	++	60
1 periferia	Alta	Si	No	No	++	70
2 centro	Baja	No	No	No	++	<5
2 periferia	Media	No	No	No	++	<5
3 centro	Media	No	No	No	+++	8
3 periferia	Baja	No	No	No	+++	25
4 centro	Alta	Si	Si	No	++	<5
4 periferia	Alta	Si	Si	No	++	<5
5 centro	--	--	--	--	--	--
5 periferia	--	--	--	--	--	--
6 centro	Alta	No	Si	Si	++	80
6 periferia	Media	No	Si	Si	++	90
7 centro	--	--	--	--	--	--
7 periferia	--	--	--	--	--	--
8 centro	Baja	No	No	No	++	<5
8 periferia	Baja	No	No	No	++	<5
9 centro	Alta	Si	Si	Si	+	35
9 periferia	Media	No	No	Si	0	<5
10 centro	Media	No	No	No	+	10
10 periferia	Alta	No	No	No	+	20
11 centro	Media	No	No	No	0	10
11 periferia	Baja	No	No	No	+	<5
12 centro	Alta	No	No	Si	++	80
12 periferia	Media	No	No	No	++	30
13 centro	Alta	Si	Si	Si	0	70

Tabla 3: Datos histológicos e inmunohistoquímicos

Casos	Densidad celular	Necrosis en empalizada	Necrosis de infarto	Proliferación vascular	P53	Ki-67 %
13 perifería	Alta	Si	Si	Si	++	75
14 centro	Media	No	No	No	++	10
14 perifería	Baja	No	No	No	++	15
15 centro	Alta	Si	Si	Si	++	20
15 perifería	Alta	Si	Si	Si	++	20
16 centro	Alta	Si	No	Si	--	--
16 perifería	Alta	Si	No	Si	--	--
17 centro	Alta	No	Si	Si	++	50
17 perifería	Alta	No	Si	Si	++	45
18 centro	Media	No	No	No	++	15
18 perifería	Media	No	No	No	++	20
19 centro	Alta	Si	Si	Si	+	45
19 perifería	Alta	Si	No	Si	+	35
20 centro	Alta	No	No	No	+++	50
20 perifería	Alta	No	No	No	+++	25
21 centro	Baja	No	No	No	0	<5
21 perifería	Baja	No	No	No	0	<3
22 centro	--	--	--	--	--	--
22 perifería	--	--	--	--	--	--
23 centro	Alta	No	No	Si	0	>50
23 perifería	Baja	No	No	No	0	>50
24 centro	Media	Si	Si	Si	+	45
24 perifería	Media	Si	No	Si	++	40
25 centro	--	--	--	--	--	--
25 perifería	--	--	--	--	--	--

Tabla 3: Datos histológicos e inmunohistoquímicos



Casos	Densidad celular	Necrosis en empalizada	Necrosis de infarto	Proliferación vascular	P53	Ki-67 %
26 centro	Alta	No	Si	Si	+++	45
26 periferia	Media	No	Si	Si	++	>50
27 centro	Alta	Si	No	Si	++	50
27 periferia	Alta	Si	No	Si	+	30
28 centro	Baja	No	No	No	++	<3
28 periferia	Baja	No	No	No	+++	<3

-- = No aplicable;

Tabla 3: Datos histológicos e inmunohistoquímicos

En lo que respecta a la heterogeneidad inter-tumoral, la expresión de PEX fue significativamente mayor en el centro de los gliomas de alto grado que en el centro de las metástasis ( $p=0.039$ ), mientras que sólo se observó una tendencia hacia la significación estadística al comparar la expresión de PEX en el centro de los gliomas de alto grado vs en los gliomas de bajo grado ( $p=0.06$ ) (Figura 3). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la expresión de PEX en la periferia de los distintos subtipos tumorales.

La expresión de PEX no mostró valor pronóstico de supervivencia global o supervivencia libre de progresión en los pacientes con GBM. Dicho de otro modo, no se halló una mayor expresión de PEX en el centro ni en la periferia de los tumores pertenecientes a pacientes con larga supervivencia.

## Discusión

El crecimiento de los gliomas depende del balance entre factores estimulantes e inhibidores de la angiogénesis, invasión y proliferación celular. Algunos de estos factores son producidos por el propio tumor [18]. PEX es una proteína de 210 aminoácidos derivada de la MMP-2 que ha demostrado en estudios in vitro capacidad para inhibir la proliferación de células endoteliales y neoplásicas de los gliomas, así como la migración celular<sup>4</sup>. El objetivo principal del presente estudio fue analizar las diferencias en la expresión de PEX entre las regiones centrales y periféricas de los tumores, así como profundizar en el conocimiento sobre la heterogeneidad de los gliomas.

Nuestros resultados demuestran que existe expresión de PEX los gliomas y en las metástasis cerebrales, y que ésta se relaciona con el grado histológico del glioma pero no con el subtipo celular. Se halló además mayor expresión de PEX en la región central respecto de la periférica en todos los gliomas, pero especialmente en los gliomas de alto grado. Estos resultados concuerdan con los previamente publicados por Bello et al.<sup>4</sup>, quienes demuestran la expresión de PEX incrementa con el grado tumoral en los gliomas.

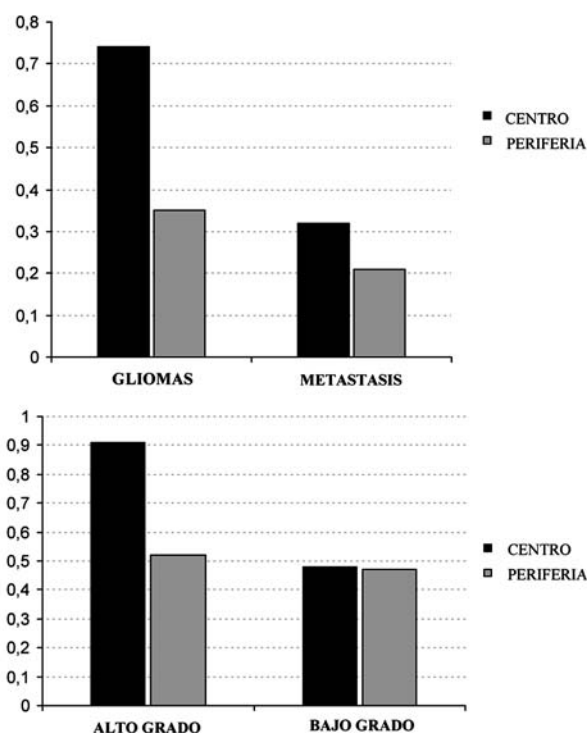


Figura 2: Diferencias intra-tumorales. Expresión de PEX en el centro vs la periferia en gliomas vs metástasis y en gliomas de alto grado vs de bajo grado

		Media	Mediana	Rango
Todos los casos	Centro	0.75	0.67	(0.12-2.39)
	Periferia	0.53	0.35	(0.03-2.17)
Gliomas	Centro	0.82	0.74	(0.12-2.39)
	Periferia	0.51	0.35	(0.06-2.10)
Metástasis	Centro	0.35	0.32	(0.15-0.64)
	Periferia	0.65	0.21	(0.03-2.17)
Tumores astrocitarios	Centro	0.88	0.76	(0.12-2.39)
	Periferia	0.59	0.38	(0.06-2.10)
Tumores oligodendrogiales	Centro	0.67	0.72	(0.13-1.38)
	Periferia	0.33	0.32	(0.08-0.76)
Alto grado	Centro	0.91	0.77	(0.12-2.39)
	Periferia	0.52	0.36	(0.06-2.10)
Bajo grado	Centro	0.48	0.41	(0.13-0.80)
	Periferia	0.47	0.21	(0.08-1.10)

Tabla 4: Expresión de PEX mediante RT-PCR en tiempo real

mas. Este hecho, que podría resultar paradójico, es justificado por los autores, quienes afirman que a pesar de mostrar una mayor expresión de PEX, los gliomas de alto grado son altamente invasivos y angiogénicos porque en ellos los factores inhibidores como PEX se ven superados por otras moléculas con efecto contrario<sup>19</sup>.

La existencia, en el seno de los gliomas, de heterogeneidad molecular entre áreas que muestran características histológicas distintas, es un hecho bien conocido y reportado en la literatura. Además, el hecho de que incluso áreas del mismo tumor con idéntica histología puedan presentar cierta heterogeneidad molecular, es un hecho también demostrado<sup>20</sup>. Así, algunos grupos de investigación han demostrado la existencia de heterogeneidad en el grado de metilación del promotor de MGMT entre distintas áreas del mismo glioma, incluso en ausencia de diferencias morfológicas obvias entre las mismas<sup>21-23</sup>. Mutaciones diferentes de p53 en distintas áreas de un mismo tumor han sido también descritas<sup>24</sup>. Del mismo modo, la expresión de VEGF, integrina  $\alpha_5$ , vitronectina y tensacina parecen incrementar desde la periferia hacia el centro tumoral<sup>5</sup>. Este es, hasta la fecha, el primer estudio que demuestra la existencia de heterogeneidad intra-tumoral en la expresión de PEX determinada mediante RT-PCR en tiempo real. Esta heterogeneidad no es atribuible a diferencias histológicas entre las distintas áreas del tumor analizadas ya que en todos los casos se realizó en examen

detallado del tejido descartándose diferencias significativas en lo concerniente a aspectos morfológicos, densidad celular, presencia de necrosis y extensión de la misma, proliferación vascular etc.

De entre los procesos biológicos que parecen estar incrementados en el centro de los GBM, van Meter et al.<sup>2</sup> describen aquellos relacionados con la agresividad tumoral como la sobreexpresión de metaloproteinasas. Al ser PEX un fragmento derivado de la autocatalisis de la MMP-2, la mayor expresión PEX en el centro de estos tumores podría ser en realidad secundaria a la de sobreexpresión MMP-2 en ellos.

La heterogeneidad intratumoral ha sido clasificada por algunos autores en heterogeneidad “región-independiente” (si está presente en todas las áreas del tumor) que aparece durante el desarrollo del tumor, y heterogeneidad “región-dependiente” (como la hallada en la expresión de PEX), que parece originarse como resultado de la progresión del tumor<sup>25</sup>. Así mismo, se ha señalado la importancia del microambiente tumoral en la expresión genética del mismo, y en los cambios que en ella puedan acontecer. En este sentido, mientras que las células tumorales situadas en el centro de la lesión se encuentran densamente hacinadas y por ser altamente proliferativas pueden experimentar una hipoxia considerable, las células de la periferia del tumor interactúan en mayor medida con la matriz extracelular y con otras células del parénquima cerebral circundante que invaden<sup>3</sup>.

Estas observaciones refuerzan la teoría de que en los gliomas áreas diferentes del tumor puedan desarrollarse de manera independiente, en contra del concepto clásicamente aceptado del origen monoclonal de estas neoplasias<sup>24</sup>. Es más, estas diferencias moleculares podrían explicar, al menos en parte, por qué no todas las células de un glioma respondan del mismo modo a la terapias convencionales. Un mejor conocimiento de la heterogeneidad tumoral facilitará el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. Además, los resultados del presente trabajo, muestran la necesidad de una planificación cuidadosa y una selección adecuada de la diana quirúrgica en las biopsias tumorales, siendo en ocasiones necesario el análisis de más de una muestra proveniente de distintas áreas del tumor<sup>21</sup>. Son necesarios más estudios para clarificar el significado real de estos hallazgos y su posible relevancia en la práctica clínica diaria.

## Bibliografía

- 1 Bellail AC, Hunter SB, Brat DJ, Tan C, Van Meir EG. Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1046-69.
- 2 Van MT, Dumur C, Hafez N, Garrett C, Fillmore H, Broaddus WC. Microarray analysis of MRI-defined tissue samples in glioblastoma reveals differences in regional expression of therapeutic targets. *Diagn Mol Pathol* 2006;15:195-205.
- 3 Hoelzinger DB, Mariani L, Weis J, et al. Gene expression profile of glioblastoma multiforme invasive phenotype points to new therapeutic targets. *Neoplasia* 2005;7:7-16.
- 4 Bello L, Lucini V, Carrabba G, et al. Simultaneous inhibition of glioma angiogenesis, cell proliferation, and invasion by a naturally occurring fragment of human metalloproteinase-2. *Cancer Res* 2001;61:8730-6.
- 5 Bello L, Francolini M, Marthyn P, et al. Alpha(v)beta3 and alpha(v)beta5 integrin expression in glioma periphery. *Neurosurgery* 2001;49:380-9.
- 6 Park CK, Jung JH, Park SH, Jung HW, Cho BK. Multifarious proteomic signatures and regional heterogeneity in glioblastomas. *J Neurooncol* 2009;94:31-9.
- 7 D'Abaco GM, Kaye AH. Integrins: molecular determinants of glioma invasion. *J Clin Neurosci* 2007;14:1041-8.
- 8 Deryugina EI, Bourdon MA, Luo GX, Reisfeld RA, Strongin A. Matrix metalloproteinase-2 activation modulates glioma cell migration. *J Cell Sci* 1997;110 ( Pt 19):2473-82.
- 9 Kim SK, Cargioli TG, Machluf M, et al. PEX-producing human neural stem cells inhibit tumor growth in a mouse glioma model. *Clin Cancer Res* 2005;11:5965-70.
- 10 Brooks PC, Silletti S, von Schalscha TL, Friedlander M, Cheresch DA. Disruption of angiogenesis by PEX, a noncatalytic metalloproteinase fragment with integrin binding activity. *Cell* 1998;92:391-400.
- 11 Brooks PC, Stromblad S, Sanders LC, et al. Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin alpha v beta 3. *Cell* 1996;85:683-93.
- 12 Benny O, Duvshani-Eshet M, Cargioli T, et al. Continuous delivery of endogenous inhibitors from poly(lactic-co-glycolic acid) polymeric microspheres inhibits glioma tumor growth. *Clin Cancer Res* 2005;11:768-76.
- 13 Santandreu FM, Brell M, Gene AH, et al. Differences in mitochondrial function and antioxidant systems between regions of human glioma. *Cell Physiol Biochem* 2008;22:757-68.
- 14 The WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. 4th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2007.
- 15 Larionov A, Krause A, Miller W. A standard curve based method for relative real time PCR data processing. *BMC Bioinformatics* 2005;21:62.
- 16 Tchirkov A, Rolhion C, Kemeny JL, et al. Clinical implications of quantitative real-time RT-PCR analysis of hTERT gene expression in human gliomas. *Br J Cancer* 2003;88:516-20.
- 17 Valente V, Teixeira SA, Neder L, et al. Selection of suitable housekeeping genes for expression analysis in glioblastoma using quantitative RT-PCR. *BMC Molecular Biology* 2009;10:17.
- 18 Pluderi M, Lucini V, Caronzolo D, et al. Long-term inhibition of glioma growth by systemic administration of human PEX. *J Neurosurg Sci* 2003;47:69-78.
- 19 Tate MC, Aghi MK. Biology of angiogenesis and invasion in glioma. *Neurotherapeutics* 2009;6:447-57.
- 20 Walker C, du Plessis DG, Joyce KA, et al. Phenotype versus genotype in gliomas displaying inter- or intratumoral histological heterogeneity. *Clin Cancer Res* 2003;9:4841-51.
- 21 Dunn J, Baborie A, Alam F, et al. Extent of MGMT promoter methylation correlates with outcome in glioblastomas given temozolomide and radiotherapy. *Br J Cancer* 2009;101:124-31.
- 22 Jullierat-Jeanneret L, Chapuis Bernasconi C, Bricod C, et al. Heterogeneity of human glioblastoma: glutathione-S-transferase and methylguanine-methyltransferase. *Cancer Invest* 2008;26:597-609.
- 23 Parkinson JF, Wheeler HR, Clarkson A, et al. Variation of O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) promoter methylation in serial samples of glioblastoma. *J Neurooncol* 2008;87:71-8.
- 24 Ren ZP, Olofsson T, Qu M, et al. Molecular genetic analysis of p53 intratumoral heterogeneity in human astrocytic brain tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:944-54.
- 25 Harada K, Nishizaki T, Ozaki S, Kubota H, Ito H, Sasaki K. Intratumoral cytogenetic heterogeneity detected by comparative genomic hybridization and laser scanning cytometry in human gliomas. *Cancer Res* 1998;58:4694-700.



## Homocistinuria y Acidemia Metilmalónica (CbIC) de evolución fatal en un recién nacido: a propósito de un caso

M<sup>o</sup> A. Ruiz<sup>1</sup>, S. Vetter<sup>1</sup>, J.C. de Carlos<sup>1</sup>, H. Corral<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> A. Torres<sup>1</sup>,

M<sup>o</sup> A. Vilaseca<sup>2</sup>, J. García<sup>3</sup>, A. Ribes<sup>3</sup>

1- Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

2- Hospital San Joan de Deu. Barcelona

3- IBC. Sección de Errores Congénitos del Metabolismo

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico. Barcelona

### Resumen

La forma CbIC de la Acidemia Metilmalónica (AMMC CbIC) es un error congénito del metabolismo intracelular de la cobalamina. Los síntomas clínicos consisten en descompensación neurológica y síntomas sistémicos. Describimos la evolución clínica y bioquímica en una paciente con inicio neonatal del defecto CbIC. Recién nacido a término, mujer, con peso al nacer de 2290 g. A los pocos días de vida presentó hipotonía, hipoactividad y succión dificultosa. A los 13 días de vida se ingresó en UCIN presentando letargia, hipotonía, hipotermia y signos de afectación neurológica de tronco encefálico, además hiperlactacidemia y alteraciones del recuento celular. La RNM junto con los síntomas clínicos nos surgieron una patología mitocondrial. Los ácidos orgánicos mostraron un importante aumento del ácido metilmalónico con homocistinemia y homocistinuria, sospechándose un defecto del metabolismo de la cobalamina que se comprobó *in vitro*. En el estudio mutacional se confirmó el diagnóstico de AMMC CbIC. A pesar de una buena respuesta bioquímica al tratamiento con cobalamina la paciente mantuvo un deterioro neurológico progresivo con éxitus a los 2 meses de vida.

Se concluye que la AMMC, variante CbIC, se puede presentar con retraso en el desarrollo, lactacidemia y alteración en los parámetros hematológicos. A pesar de la normalización de los parámetros bioquímicos presentó una progresión de la enfermedad que la condujo al éxitus. Se especula la posibilidad de que existan otros factores fisiopatológicos que influyen en una mala evolución.

**Palabras clave:** Aciduria metilmalónica, Homocistinuria, Metabolismo de la cobalamina, Hiperlactacidemia

### Abstract

The CbIC form of methylmalonic acidemia with homocistinuria (MMA CbIC) is a rare condition which results from impaired biosynthesis of methylcobalamin and adenosylcobalamin. The clinical phenotype implies neurological decompensation and systemic symptoms. We describe the clinical course and biochemical evolution of a girl with neonatal onset of the CbIC variant.

The female patient was delivered at term and weighed 2290 gr. The mother noticed hypotonia, hypoactivity and lack of sucking from very early on. At the 13<sup>th</sup> day of life the patient was admitted to our hospital at the NICU. Lethargy, hypotonia, hypothermia, central ataxic breathing were the main symptoms. Initial blood profile pointed moderate hyperlactacidemia and alterations of blood cell count. RMN and the clinical profile suggested a mitochondrial disease. The metabolic profile, showed methylmalonic aciduria, with homocystinemia and homocystinuria suggesting an intracellular defect of cobalamin metabolism. The diagnosis of a MMA CbIC variant was confirmed by the propionate test *in vitro* and the genetic study. After treatment with cobalamin, levels of methylmalonic acid and homocysteine normalized, but the patient suffered progressive neurological deterioration with secondary multiorgan failure and death at two months of age.

We conclude that Methylmalonic Aciduria with combined homocystinuria, CbIC variant, may present with developmental delay, minor dysmorphism, moderate hyperlactacidemia and alteration of hematologic parameters. In spite of a normalization of biochemical parameters the disease led to a fatal outcome. We therefore think that in presence of a dysfunction of intracellular cobalamin, other physiological alterations leading to a fatal evolution might be possible.

**Keywords:** methylmalonic aciduria, homocystinuria, cobalamin metabolism, hyperlactacidemia

## Introducción

En términos generales las acidemias metilmalónicas (AMMs) son un grupo de enfermedades de herencia autosómica recesiva debidas a una disfunción de la actividad de la enzima de matriz mitocondrial Metilmalonil-CoA-Mutasa, que cataliza la isomerización de L-metilmalonil-CoA a Succinil-CoA en la degradación del propionato precisando como cofactor esencial la Adenosilcobalamina.

La acidemia metilmalónica puede ser debida a varias etiologías: deficiencia de la enzima Metilmalonil-CoA-Mutasa (mut), defectos en el metabolismo de la vitamina B12 o cobalamina (Cbl) (Fenotipo B12 sensible) CblA, CblB, CblC, CblD, CblF, deficiencia de Metilmalonil-CoA racemasa, deficiencia de transcobalamina II, enfermedad hereditaria del transporte de la cobalamina y deficiencia de succinil-CoA sintetasa asociada a depleción de DNA mitocondrial (SUCLA2 y SUCLAG1) <sup>1-3</sup>.

La Acidemia Metilmalónica con Homocistinuria (AMMH) es una patología poco frecuente que resulta de un defecto intracelular del metabolismo de la Cbl, de herencia autosómica recesiva y con una incidencia que oscila entre 1/57 000 y 1/200 000 <sup>4,5</sup>. El defecto intracelular mencionado afecta la biosíntesis de metilcobalamina (MetCbl) y adenosilcobalamina (AdoCbl). La MetCbl es el cofactor requerido por la enzima mitocondrial Metilmalonil-CoA mutasa (Figura 1). La consecuencia de este defecto implica la deficiencia funcional de las enzimas metil-malonil-CoA mutasa y metionina sintetasa, produciéndose una aciduria metilmalónica con homocistinuria <sup>3, 4, 6</sup>. La variante CblC (MIM 277400), junto con las variantes CblF y CblD son debidas a defectos primarios en el procesamiento de la Cbl intracelular y los tres pueden provocar una AMMH <sup>2</sup>. Los trastornos de la Cbl pueden alterar además, la función mitocondrial <sup>7-12</sup>.

Según Rosenblatt et al <sup>6</sup> los pacientes con la variante CblC están más severamente afectados que los pacientes con las variantes CblF y CblD. En la variante CblC se pueden distinguir dos formas clínicas según la edad de presentación de la enfermedad: a) Cuando los síntomas clínicos aparecen durante el primer año de vida, los pacientes presentan una enfermedad multisistémica con signos neurológicos severos, fallo de medro, retraso en el desarrollo y con manifestaciones hematológicas (macrocitosis y anemia megaloblástica), renales y gastrointestinales. B)

Cuando la presentación de los síntomas es más tardía los pacientes muestran un fenotipo más leve con regresión neurológica moderada y trastornos del comportamiento. El tratamiento requiere una combinación de las terapias para las deficiencias individuales de las coenzimas: dosis farmacológicas de hidroxicobalamina (1mg/día) posiblemente en combinación con antibióticos orales y suplementos de betaina, junto con una dieta hipoprotéica <sup>13-14</sup>.

El diagnostico de estas entidades, se realiza mediante determinación de ácidos orgánicos en orina. Suelen estar presentes grandes cantidades de ácido metilmalónico, junto con menores proporciones de los ácidos metilcítrico, 3-hidroxi-propiónico. En la determinación de aminoácidos en plasma suelen destacar niveles elevados de glicina y en las formas CblC, CblD y CblF se observa además una elevada concentración de homocisteína en plasma y orina e hipometioninemia.

Los niveles de cobalamina son normales y no se suele observar una anemia megaloblástica salvo en las formas CblC y CblD.

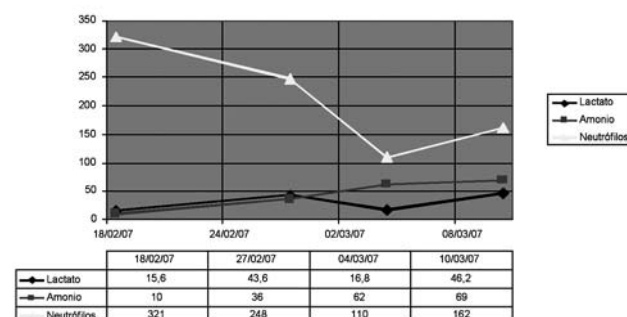


Tabla 1: Evolución de los valores de lactato (mg/dl) VN 5,7-22 mg/dl, Amonio (mcg/dl), VN 15-45 mcg/dl y Neutrófilos (/µl), VN > 1500/µl.

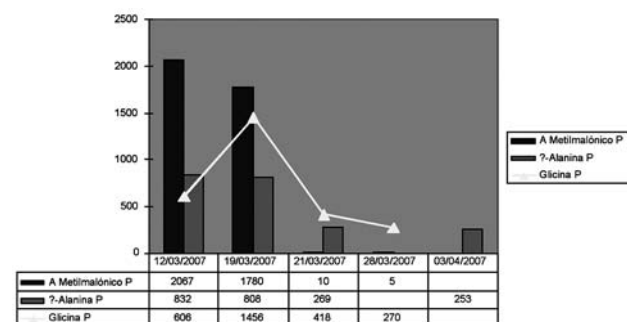


Tabla 2: Evolución de los valores de A. Metilmalónico, valores normales (VN): 0,08-0,56 µmol/l, Alanina 240-400 µmol/l y Glicina VN: 180-230 µmol/l, en plasma

## Aspectos clínicos

Neonato, primer hijo sano de padres no consanguíneos nacido en Mallorca. El parto fue eutócico a las 40 semanas de gestación: RN de peso bajo para la edad gestacional, CIR armónico (PRN 2290 g p < 10, talla 46.5 cm p < 10, PC 32 cm p < 10). Ingresó los primeros 4 días por rechazo de tomas y se alimentó por SNG. Desde entonces mal comedor, tomas de lactancia materna en biberón de 132 ml/kg/día.

A los 13 días de vida ingresó en la UCIN de nuestro centro con hipotermia (temperatura rectal de 33,5 °C), letargia con hipo-actividad progresiva importante, signos de afectación neurológica de tronco encefálico, episodios de apnea, ausencia de reflejos neonatales (succión, deglución), hipotonía axial y proximal y movimientos oculares y rechazo de tomas en las últimas 72 horas. El resto de la exploración clínica fue normal excepto hepatomegalia de 4 cm, homogénea. Presentó valores normales de hematíes 4,8/  $\mu$ l, Hb 16,7 g/dl, Hto 47,9%, VCM 99, Plaquetopenia 58.13/ $\mu$ l, leucopenia 1.94 3/ $\mu$ l con neutropenia 5,7% (100), lactacidemia moderada de 47 mg/dl (tabla 1) con Amonio normal. PH venoso, glucemia, PCR, urea, creatinina, iones, bilirrubina normales. CPK 134 UI/L, GOT 22 U/L, cuerpos cetónicos en orina negativos. Lactato en LCR 24 mgr/dl (VN 10-22 mgr/dl).

Los estudios metabólicos en plasma mostraron disminución de metionina y aumento de homocisteína mientras que en orina se detectaron niveles muy elevados de ácido metilmalónico y homocisteína.

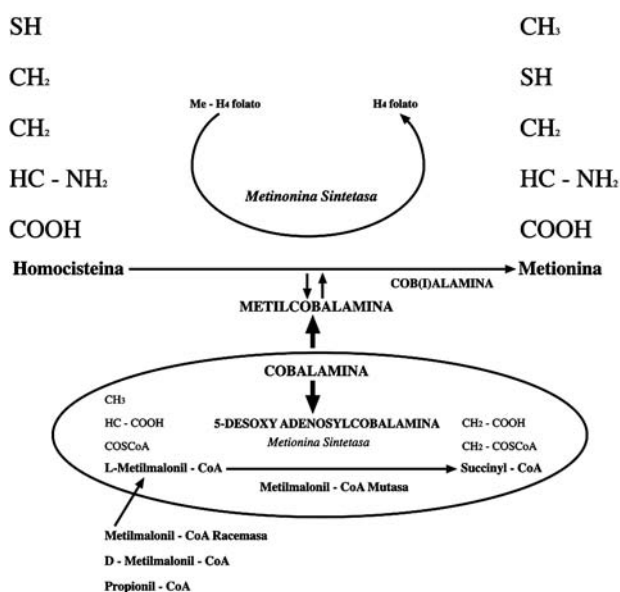


Figura 1: El metabolismo celular por el cual se transforma la vitamina B 12 en coenzima

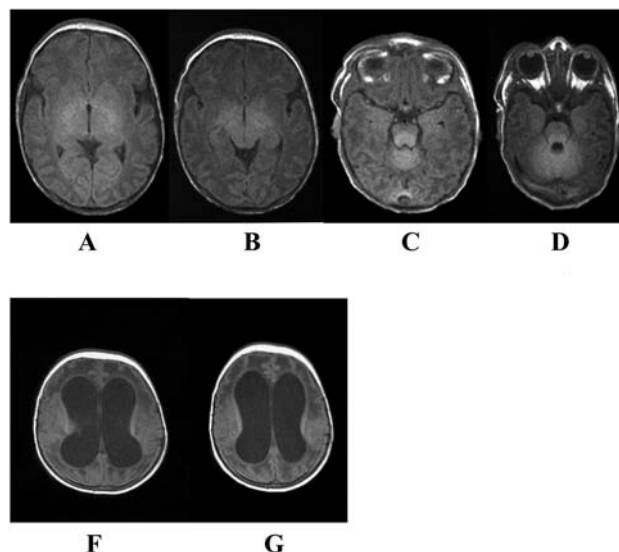


Figura 2: Imágenes de RMN a los 18 días de vida (A-D) y a los 53 días de vida (E-F)

Además se observó un aumento de propionilcarnitina con disminución de carnitina libre. En la RM craneal se observó una hiperintensidad en ganglios acuaeductales y basales. El estudio de incorporación de <sup>14</sup>C propionato en fibroblastos mostró una deficiente fijación de propionato a proteínas lo que indicó una interrupción de esta vía metabólica. Su posterior corrección con medio enriquecido con hidroxycobalamina demostró una buena respuesta *in vitro* a esta vitamina. El estudio molecular del gen MMACHC reveló la mutación c271dupA en homocigosis que es la mutación prevalente en la forma CbIC <sup>15</sup>.

A las 3 semanas de vida tras los resultados de las pruebas metabólicas se inició tratamiento con hidroxycobalamina (1 mgr/12 horas), además carnitina (100 mgr/Kg/día), betaína (3 gr/día) y dieta hipercalórica con restricción proteica, manteniendo aportes de valina 65 mgr/Kg, metionina 85 mgr/dl e isoleucina 70 mgr/kg y diuresis forzada con furosemida. El control de ácidos orgánicos a los cinco días mostró un importante descenso de la excreción de ácido metilmalónico hasta 10 mmol/mol de creatinina y normalización de los niveles de homocisteína (Tabla 2-3).

A pesar de la buena respuesta bioquímica al tratamiento la evolución clínica neurológica fue desfavorable con progresión a una importante encefalomalacia en la neuroimagen (Figura 2). Éxitus a los 2 meses por fallo multiorgánico.



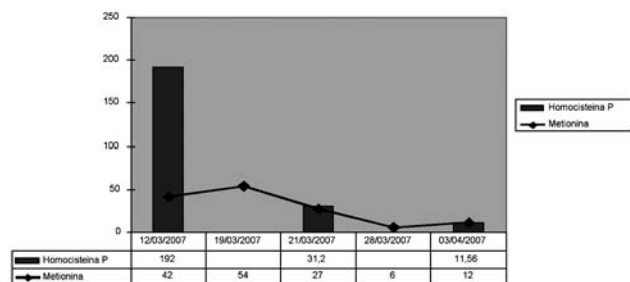


Tabla 3: Evolución de los valores de Homocisteína VN: 0-3,7  $\mu\text{mol/l}$ , y Metionina VN: 13,3- 26,8  $\mu\text{mol/l}$  en sangre. Se observa un marcado descenso después de haber iniciado el tratamiento con Cobalamina.

## Discusión

El diagnóstico precoz en la AMM-CbIC es difícil sin antecedentes familiares. La AMMH de presentación neonatal, a pesar de tener respuesta bioquímica positiva, puede presentar una evolución clínica desfavorable, como en nuestro caso <sup>6, 16, 17</sup>. En el paciente descrito destacó la marcada hipoactividad con hipotermia y las anormalidades hematológicas como leucopenia y trombopenia <sup>4</sup>. La clínica neurológica junto con los parámetros iniciales y la neuroimagen con afectación de los núcleos de la base, periacuaeductal y protuberancia, hicieron sospechar también un posible trastorno en el metabolismo energético mitocondrial. Los resultados bioquímicos, con aumento de homocisteína y ácido metilmalónico en orina dirigieron el diagnóstico hacia una AMM-CbIC, instaurándose tratamiento con hidroxicobalamina y restricción proteica. A pesar de obtener una respuesta bioquímica con descenso de la homocisteína y ácido metilmalónico a niveles no tóxicos, no hubo mejoría clínica, persistiendo un fallo multiorgánico y éxitus del paciente <sup>16, 18, 19, 20</sup>. Probablemente existen otros mecanismos patogénicos en esta enfermedad metabólica, aún desconocidos (actuación de la hidroxicobalamina como chaperona de la Metilmalonil-CoA mutasa) dependientes de la mutación específica, pudiendo estar relacionados además con defectos secundarios del metabolismo energético mitocondrial. Se ha descrito que hay un aumento de especies de oxígeno reactivas (reactive oxygen species=ROS) y apoptosis en los fibroblastos de pacientes con defecto de CbIC, lo que podría explicar la severa neuropatología de estos pacientes y quizás un tratamiento con antioxidantes podría ser importante en esta entidad <sup>15</sup>.

Concluyendo la AMMH-CbIC se puede presentar con clínica de afectación neurológica precoz, siendo los parámetros hematológicos y la hiperlactacidemia moderada únicos parámetros iniciales en el estudio metabólico. Nos preguntamos si el inicio precoz del tratamiento con el cofactor (hidroxicobalamina) podría haber evitado la progresión fisiopatológica o, por el contrario, existen otros mecanismos ya establecidos previamente (p.e. el defecto energético mitocondrial y/o otras alteraciones de remetilación en presencia de una disfunción de la reducción de la cobalamina citosólica) que impidieron una evolución clínica favorable.

## Bibliografía

1. Yano S, Li L, Le TP, Moseley K, Guadalia A, Lee J, Gonzalez I, Boles RG. Infantile mitochondrial DNA depletion syndrome associated with methylmalonic aciduria and 3-methylcrotonyl-CoA and propionyl-CoA carboxylase deficiencies in two unrelated patients: A new phenotype of mt DNA depletion syndrome. *J. Inherited Metab. Dis.* 2003; 26(5): 481-8.
2. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31:350-360
3. Carrozo R, Dionisi-Vici, Steuerwald U, Lucioi S, Federica Deodato, Di Giandomenico S, Bertini E, Franke B, Kluijtmans LAJ, Chiara Meschini MC, Rizzo C, Piemonte et al. SUCLA2 mutations are associated with methylmalonic aciduria, Leigh-like encephalomyopathy, dystonia and deafness. *Brain* 2007;130: 862-874.
4. Fenton, WA., Gravel, RA. And Rosenblatt, DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En: Scriver CR, ed. *The Metabolic and molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2001; 2165-2193.
5. Coulombe JT, Shih VE, Leyy HL. Massachusetts metabolic disorders screening program. II. Methylmalonic aciduria. *Pediatrics* 1981;67: 26.
6. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cbIC). *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 528-538.
7. Cantatore P, Petruzella V, Nicoletti C, Papadia F, Fracasso F, Rustin P, Gadaleta M.N. Alteration of mitochondrial DNA and RNA level in human fibroblasts with impaired vitamin B12 coenzyme synthesis. *FEBS Letters* 1998; 432: 173-178.

8. Okun J.G., Hörster F., Farkas L.M., Feyh P., Hinz A., Samuer S., Hoffmann G.F., Unsicker K., Mayatepek E., Kölker S. Neurodegeneration in methylmalonic Aciduria Involves Inhibition of Complex II and the tricarboxylic Acid Cycle, and Synergistically Acting Excitotoxicity. *The Journal of Biological Chemistry* 2002 ; Vol. 277; No 17: 4674-14680.
9. Stumpf, D, McAfee JK, Parks JK, Eguren LA. Propionate inhibition of succinate:CoA ligase (GDP) and the citric acid cycle in mitochondria. *Pediatr. Res* 1980; 14: 1127-1131.
10. Nakai, A, Shigmimatsu Y, Saito M, Nikawa Y and Sudo M. Alteration of mitochondrial DNA and RNA level in human fibroblasts with impaired vitamin B12 coenzyme synthesis. *Pediatr. Res.* 1991; 30: 5-10.
11. Di Lisa, F Menabo R, Barbato R and Siliparndi N. Contrasting effects of propionate and propionyl-L-carnitine on energy-linked processes in ischemic hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1994; 267: H455-H46.
12. Toyhoshima S, Watanabe F, Saido I, Miyatake K, Nakano Y. Alteration of mitochondrial DNA and RNA level in human fibroblasts with impaired vitamin B12 coenzyme synthesis. *J. Nutr.* 1995; 125: 2846-2850.
13. Thompson GN, Chlamars RA, Walter JH, et al. The use of metronidazole in mamangmente of methylmalonic and propionic acidaemias. *Eur. J. Pediatr.* 1990; 149: 792.
14. Kolezko B, Bachmann C, Wender U. Antibiotic therapy for improvmnte of metabolic control in methylmalonic aciduria. *J Pediatr* 1990; 117: 99
15. Richard E, Jorge-Finnegan A, Garcia Villoria J, Merinero B, Desviat LR, Gort L, Briones P, Leal F, Pérez-Cerdá C, Ribes A, Ugarte M, Pérez B: MMACHC Working Group. Genetic and cellular Studies of oxidative steress in methylmalonic aciduria (MMA) cobalamina deficiency type C (CbIC) with homocystinuria (MMACHC). *Hum Mutat* 2009 11: 1558-1566.
16. Nicolaides P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidaemia. *Arch Dis Child* 1998; 78: 508-512.
17. Van der Meer SB, Poggi F, Spada M, Bonnefont JP, Ogier H, Hupert P et al. Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acide-mia. *J Pediatr* 1994; 125: 903-908.
18. Ogier de Baulyn H, Gerard M, Saudubray JM, Zitton J. Remethylation defectc: Guidelines for clinical diagnosis ant treatment. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (Suppl 2): 77-83.
19. Montero Brens C, Dalmau Serra J, Cabello Tomas MI, Garcia Gómez AM, Rodes Monegal M, Vilaseca Busca A. Homocistinuria: eficacia del tratamiento con piridoxina, acido fólico y betaina. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 37-41.
20. Urban Artero A, Aldana Gomez JA, Reig del Moral C, Nieto Conde C, Merinero Cortes B: aciduria metilmalónica con homocistinuria de inicio neonatal: mejoría bioquímica y clínica con betaina. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 337-341.

## Síndrome del tunel carpiano: Valoración anatomo-clínica. Actualización en su diagnóstico y tratamiento

A. Cañellas Trobat<sup>1</sup>, F.J. Fernández Camacho<sup>2</sup>, A. Cañellas Ruesga<sup>3</sup>

1- Servicio de Traumatología y cirugía ortopédica

2- Catedrático de anatomía. Universidad Alcalá de Henares. Madrid

3- Servicio de rehabilitación. Hospital General Mateu Orfila. Mahón. Menorca

### Resum

La compresión del nervio mediano o síndrome del túnel carpiano es la neuropatía por atrapamiento más frecuente. Presenta unos síntomas -y en ocasiones unos signos- característicos que es preciso recordar. La etiología es multifactorial –anatómica, sistémica, ocupacional laboral, etc.-. El diagnóstico se basa en la anamnesis, exploración física y confirmación electromiográfica. Su cronicidad conlleva a una reactivación de la clínica y menoscabo funcional. La amplia fisiopatología, frecuencia y tratamientos conservadores entre ellos la inmovilización, el rehabilitador –programa de fisioterapia de deslizamiento nervioso-, la infiltración corticoidea i.e., son resolutivos. La cirugía se reserva como terapia liberadora cada vez menos invasiva en sus diversas técnicas. Presentamos una técnica de miniincisión, de corta cicatriz, con rápida recuperación clínica y laboral, baja morbilidad y riesgos limitados, en comparación con la técnica clásica abierta y la endoscópica.

*Paraules clau:* neuropatía mediano, canalis carpi, flexor retinaculum, fisioterapia, liberación quirúrgica, miniincisión.

### Abstract

Carpal tunnel syndrome is the most common compressive neuropathy of the upper extremity. As a result of median nerve compression, the patient reports pain, weakness, and paresthesias in the hand and fingers. The etiology of this condition is multifactorial: anatomic, systemic, and occupational factors have all been implicated. The diagnosis is based on the patient history, physical examination and is confirmed by electrodiagnostic testing. Treatment methods range from observation and splinting; workplace task modification and wrist splints can reduce or defer referral to hospital for surgical decompression. Nerve and tendon gliding exercises may also be of benefit. The short-incision we present, also called mini-open, may allow for quicker recovery time, minimal scar, no tenderness, low morbidity, while avoiding some of the complications of endoscopy and than with the open approach, found in the few articles

*Keywords:* carpal tunnel syndrome, flexor retinaculum, physiotherapy, surgical release, mini-open

### Introducció

La compresión continua o periódica de un nervio, puede causar con el tiempo una lesión. Determinados nervios están situados en zonas especialmente vulnerables a procesos de compresión; uno de las más frecuentes es el síndrome del canal carpiano (STC) cuyo riesgo de padecerlo a lo largo de la vida se estima en el 10% y con una anual incidencia del 0,1% (1) en los adultos; Atroshi y cols. sitúan su prevalencia en el 2,1%(2,3).

El STC en la cara volar de la muñeca está formado por el lecho óseo del carpo, los tendones flexores, el cordón neural del mediano en una posición central y,

el retináculo flexor o ligamentum carpi transversum -denominado actualmente como retinaculum flexorium - que los cubre en su superficie desde las inserciones mientenares a las hipotenares -que en su parte profunda forma una banda transversal de tejido fibroso extraordinariamente resistente-. Cobb(4) complementó esta banda con un segmento proximal a él formado por la fascia profunda del antebrazo y distalmente por la aponeurosis entre los músculo tenohipotenares.

Este túnel rígido que, ante cualquier aumento de presión provocado por diversas causas, entre ellas la fibrosis correa o pérdida de elasticidad del retináculo, producen esta patología tan frecuente.



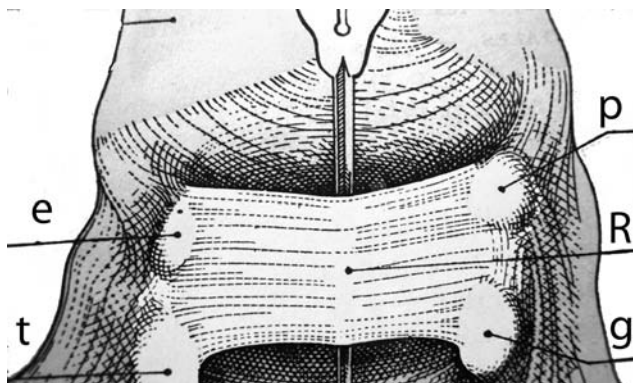


Fig. 1. Disposición del retináculo flexor (R)

Este canal o paso rígido, angosto -además de por sí el ligamento transversal es duro e inelástico-, que cubre a 9 tendones flexores de 5 dedos de la mano que se deslizan por dentro de aquel al flexionarse y, más superficialmente el nervio mediano que a su salida del canal se divide en unas ramas sensitivas y una motora que controla los músculos del pulgar - abductor corto, el oponente y el fascículo superficial del flexor corto del pulgar -. Este ligamento se mantiene sujeto en los cuatro pilares óseos formados por el tubérculo del escafoide (e), la cresta del trapecio (t), la cara cubital del ganchoso (g) y el hueso pisiforme (p), según Testut (5). (vide figura 1).

Los tendones que mantienen una cierta relación anatómica con el ligamento son el palmar mayor (1 en la figura), palmar menor -palmaris longus tendon- (2), y cubital anterior(3) (figura 2).

La morfometría anatómica próximo-distal del ligamento no está del todo unificada en la literatura según los autores consultados:

	25 mm	25-30	20-30	30
Cobb y cols 1993(4)	X			
Cunningham 1949(6)				
Williams & Warwick 1985(7)		X		
Salmons 1998(8)				
Orts Llorca 1945(9)			X	
Testut & Latarjet 1949(5)				
Bonola y cols. 1981(10)				X

Tabla I. Relación de publicaciones clásicas sobre la morfometría retinacular

Las vainas flexoras que guardan un contacto estrecho con el nervio (m) son la V2 del primer dedo y la V2 de los demás flexores.(Figura 3).

Consideramos fundamental en este segmento, las variaciones anatómicas de las ramas distales del

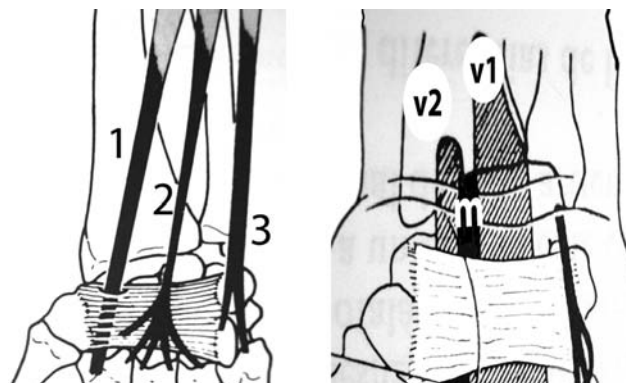


Fig. 2 y Fig. 3

mediano en la muñeca que llegan a un 78% de los casos(11,12); sin olvidar las ramas distales del cutáneo palmar del nervio mediano NCP (13,14,15,16) -plexo sensitivo cutáneo, siempre presente-; o bien, la bifurcación del mediano -aunque en rara presentación- que, puede suponer desde el 8,3%(12) al 2,8%(17); sin embargo, su rama extraligamentosa recurrente difiere entre el 19%(18) y el 46,7%(12) de presencia según los autores.

La prevalencia del STC es el sexo femenino en un 75% con razón hombre/mujer de 1:3-5 (19); edad madura (45-55 años) y luego disminuye este ratio; hasta el 50% de los casos son bilaterales. Es el trastorno más frecuente de la mano que afecta a un 1-5% de la población general.

## Clínica

Se manifiesta con: Parestesias u hormigueo, entumecimiento e hipoestesia de la mano; dolor nocturno, aliviado al agitar la mano o realizar ejercicios con ella; puede aparecer por la noche como parestesias nocturnas; dolor diurno agravado por la actividad laboral, postural de la mano, más persistente a medida que progresa la lesión y se cronifica. Puede irradiar a antebrazo, codo u hombro; debilidad muscular del pulgar, dificultad a agarrar y pellizcar, pérdida de fuerza, etc.

La mano presenta una cierta rigidez y los movimientos se hacen con torpeza y con pérdida de precisión. En los casos graves, se reduce el grosor de los músculos tenares -atrofia tenar franca- con pérdida de la capacidad motora y sensitiva.(1,20,21,22)

En suma, prevalece el dolor, el entumecimiento digital, debilidad de la pinza digital y, las parestesias en el recorrido palmar de los tres primeros dedos.

## Fisiopatología del STC

Cualquier factor que contribuya a aumentar la presión intracanal.

La presión producida por la hinchazón de la vaina de los flexores frente al techo fibroso-; este aumento de la presión sobre el nervio reduce su flujo sanguíneo, cuya falta de nutrientes y de O<sub>2</sub> resultante causan alteraciones de la conducción nerviosa y los síntomas iniciales de la neuropatía. Si la compresión persiste, el nervio empieza a presentar una tumefacción y la vaina de mielina fundamental en la conducción nerviosa empieza a adelgazarse y sufrir una degeneración.<sup>(23,24,)</sup>

La causa más común es el estrés repetitivo crónico sobre el canal y en consecuencia, una posición anormal de la muñeca como estrés en extensión (i.e. carpintería, tejido de alfombras y similares), o un efecto discordante rápido de la muñeca (i.e. martillo neumático)<sup>(3,24,25,26,27,28,29)</sup>.

Ya como una tenosinovitis o engrosamiento de la vaina tendinosa causada por la tensión mecánica ejercida sobre los tendones por movimientos repetitivos<sup>(23,30)</sup>. Bien como un microtraumatismo recurrente de movimientos que, exponen al nervio a fuerzas de compresión y a la distensión, como trabajo o aficiones que requieran tareas muy repetitivas, i.e. jugador de tenis<sup>(2,19,24,26,30,31)</sup>.

Trastornos sistémicos como la diabetes, a. reumatoide, insuficiencia cardíaca, obesidad, menopausia, hipotiroidismo, etc.<sup>(32,33)</sup> Así como, otros factores como el último trimestre de embarazo.

Otras causas tales como el edema o líquido serosanguinolento -presencia de líquido en el interior del canal a causa de una lesión de tejido-, i.e. hemorragias idiopáticas o trombosis compartimentales. Fracturas y luxaciones de la muñeca con un mal posicionamiento final fractuario que altera el espacio del canal. Estrechamiento del canal por trastorno o enfermedad ósea, cicatrices retráctiles de heridas, tumores frecuentes como gangliones, etc.

## Diagnóstico

En la exploración física podemos realizar las siguientes maniobras con elevada especificidad:

### \* *signo de Tinel*

Percusión del nervio sobre la cara palmar de la

muñeca a la altura de la intersección con el retináculo. Causa parestesias o calambre fugaz de los dedos 2º, 3º y eminencia tenar.

### \* *Prueba de hiperflexión de Phalen*<sup>(20,21)</sup>

Flexión palmar mantenida de la mano a 90º durante 1 minuto aprox.

La hiperextensión de la mano o Phalen invertida –palmas juntas a 90º- durante 1 minuto, que puede en algunos casos producir igual clínica.

### \* *Signo de Durkan*<sup>(34)</sup>

La presión mantenida, sin percutir, sobre la zona palmar de la muñeca con el pulgar, desencadena el cuadro de parestesias características.

### \* *Prueba funcional del pulgar (neuropatía del mediano)*

Se pide al paciente que toque la yema del pulgar con la del meñique. Su impotencia –derivada del déficit del oponente del pulgar- presenta una mano en “exposición de juramento”. El mayor déficit sobre los intrínsecos del pulgar presenta una mano plana o “mano de simio”. El signo del círculo o movilidad del pulgar sobre la palma de la mano evidencia su parálisis del oponente.

Es fundamental descartar en el diagnóstico diferencial otras patologías que pueden debutar o evidenciar síntomas similares, como la tendinitis bicipital en la corredora que es dolorosa a la presión, que se acompaña con una rotación interna limitada del hombro –abreviando o imposibilitando la maniobra de tocarse el dorso- y que, distalmente ofrece los síntomas del hombro-mano que pueden suscitar duda.



Figura 4. Prueba de Phalen

Figura 5. Phalen invertido

## Electromiograma

Está indicado en casos dudosos, si hay sospecha de otra etiología o bien, en atrapamientos múltiples.

Este registro gráfico electrofisiológico –EMG con agujas, a la estimulación eléctrica y la contracción muscular como respuesta- como buen método para analizar la lesión, confirmando en la mayoría de casos el diagnóstico de certeza, por ser una prueba de especificidad aún hoy. En la positividad, se detecta un retraso en el tiempo de latencia sensitivo con latencia motora distal aumentada desde la muñeca; una evidencia electromiográfica de potenciales de denervación, axonotmesis y signos de degeneración axonal suponen un factor de mal pronóstico.

Una conducción prolongada sensorial o motora de latencia distal, proporciona información cuantitativa. Esta prueba electrodiagnóstica da un 85-90% de exactitud en pacientes afectados, con una tasa de falsos negativos del 10-15%(35). En general, el diagnóstico del STC se basa en la anamnesis y la exploración física y, las pruebas electrofisiológicas se utilizan para confirmarlo(24,29,32,34,35).

## Tratamiento

### a) Medidas no quirúrgicas

En los casos leves, una pauta limitada de antiinflamatorios y férula inmovilizadora en posición neutra nocturna y, en lo posible diurna son resolutivas. Si fracasan, la infiltración corticoidea debe ser igualmente considerada ya que ofrece un beneficio diagnóstico espléndido además de terapéutico, aunque puede ser una mejora temporal y que nos limita a pocos intentos y espaciados unas 3 semanas. Mejoran hasta el 80% de los pacientes y sólo en un 22% se encuentran libres de síntomas a los 12 meses de las mismas(36).

Si después de la infiltraciones persisten los síntomas de dolor neuropático, irradiado de forma proximal -que despiertan por las noches e interfieren la actividad normal-, estaría indicado iniciar un tratamiento con pregabalina en dosis progresivas hasta conseguir la remisión de los síntomas. El tratamiento se inicia con dosis bajas (de 150 mgr.) que se aumenta gradualmente hasta llegar a la dosis analgésica, con remisión de los síntomas y pocos efectos secundarios, pudiendo controlar el síndrome hasta la cirugía.

El objetivo es reducir el edema y la inflamación de los tejidos (reposo de la mano, vitamina B, modificar los hábitos en el entorno del trabajo y reducir su acti-

vidad, estilo de vida, tratar el proceso causal, esteroides orales, pautas rehabilitadoras, etc.)(37,38,39,40).

La prescripción de fisioterapia como medida en reducir las fuerzas compresivas sobre el nervio en una primera fase, como el uso de férula nocturna en posición neutra, el calor para aumentar la circulación peritendinosa 15 minutos antes de los ejercicios de fortalecimiento y aplicar hielo durante 20 minutos después de cada sesión para prevenir la inflamación. Así como un programa de deslizamiento nervioso ambulatorio antes o después de la cirugía(27,41,42); la evaluación ergonómica del puesto de trabajo se hace igualmente fundamental.

Únicamente cuando el tratamiento conservador no pudo resolver los síntomas en 2-7 semanas, es contemplada la cirugía. En los casos más rebeldes, se hace necesaria la reducción de la presión existente intracanal y aumentar el tamaño del túnel mediante la sección quirúrgica del ligamento transversal.

### b) Quirúrgico

Gesto de elección ante la persistencia del síndrome. Dolor intolerable, tratamiento previo ineficaz, o ante un riesgo de desarrollar lesiones permanentes en el nervio, como pérdida sensorial o debilidad mantenidas de los músculos tenares o síntomas recurrentes a pesar de aquellos tratamientos. La cirugía temprana es una opción precoz cuando aparecen evidencias clínicas de denervación.

Los supuestos que se deben seguir para indicar la cirugía son:

- \* Agotar las pautas conservadoras y preventivas comentadas.
- \* La persistencia de una clínica de compresión neurológica.
- \* El electromiograma se mantenga positivo.

Un gesto descompresivo poco utilizado -que no tiene por finalidad abordar cruentamente el ligamento- es la tuneloplastia con un balón percutáneo implantado a través de un pequeño ojal que lo decanta en alguna medida del contacto con el nervio. La liberación quirúrgica por técnica endoscópica(43,44,45,46,47,50,52,etc.) por medio de un sistema óptico a través de dos aberturas de un centímetro cada una, es



una alternativa ofertada desde la escuela americana con matices en sus resultados desde la literatura mundial.

La técnica abierta, clásica, habitualmente utilizada es la liberación del canal a partir de una incisión cutánea de unos 4 a 5 cm desde el pliegue volar de la muñeca (11,12,40, 43,48,49,50,etc).

El objetivo de las técnicas quirúrgicas consiste en seccionar por completo el retináculo volar longitudinalmente.

## Liberación quirúrgica

### Miniincisión

Nuestra experiencia en el uso de esta técnica se ha hecho habitual.

Anestesia local con 5 ml de mepivacaina al 2% a unos 2 cm proximales a los pliegues volares de la muñeca, a ambos lados del cordón neural y en superficie hasta el mismo pliegue cutáneo.

Se practica la isquemia regional braquial y haz de luz oblicua.

La miniincisión (mini-open) (figs. 6 y 7) longitudinal de 10-12 mm desde el pliegue cutáneo más distal de la muñeca hacia la palma de la mano en el eje del 4º dedo y, siguiendo el trayecto del borde cubital del palmar menor, -disminuyendo así la posibilidad de lesionar la rama cutánea palmar del nervio mediano-.

Se incide el subcutáneo, la aponeurosis antebraquial, se decanta el tendón palmar y se individualiza la superficie lisa del ligamento transversal previa disección de la grasa intertenaria.

Se identifica su margen proximal aplicando un separador romo desde donde se introduce la sonda

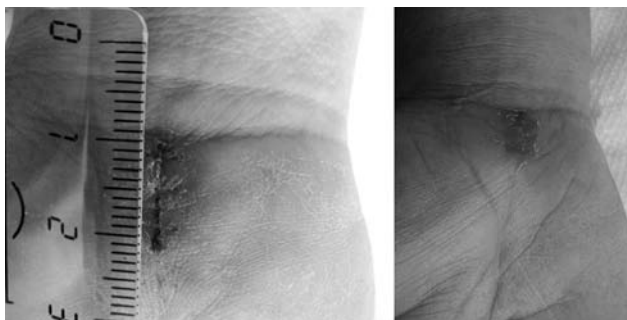


Figura 6 y 7.- Miniincisión desde el pliegue distal de la muñeca

acanalada al uso, arqueada previamente 30° en su extremo romo, que contacte y tense todo el recorrido profundo del retináculo, disecando el plano ligamentario del nervio mediano al elevar así su extremo (figs. 8 y 9).

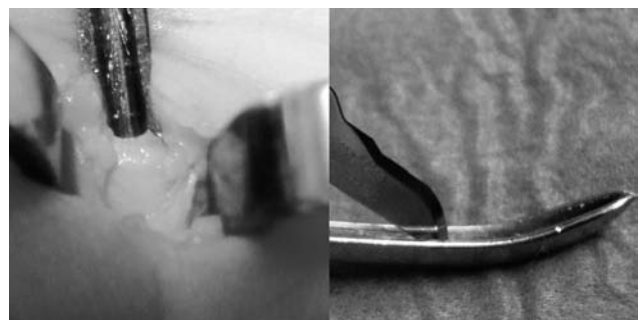
Se elevan los bordes cutáneos con la pala de los separadores de Senn-Miller, y recomendable un tercero en el ángulo cutáneo distal; se secciona aquel con una hoja de bisturí frío del nº 15 siguiendo el canal de la sonda y con el filo de corte de la hoja hacia arriba, hasta la pérdida de resistencia de aquel y de la aponeurosis distal.

Se comprueba en un gesto proximal la laxitud de la fascia antebraquial. Se identifican los extremos seccionados con pinza de Adson o Halstead para cerciorar la completa apertura y resecando 2 milímetros su borde cubital con tijera de Metzembaum. Se revisa el aspecto del cordón neural. Hemostasia y cierre cutáneo. Sugerimos no inmovilizar la muñeca ni resulta precisa por lo general la rehabilitación tras la cirugía.

Las lesiones nerviosas por compresión nunca ocasionan una fibrosis endoneural, y por tanto la estructura intraneural del nervio debe ser respetada. Únicamente en las recidivas realizamos el despegamiento del cordón, exoneurolisis y muy ocasionalmente la epineurotomía descompresiva longitudinal, previa ampliación de la incisión.

### Complicaciones quirúrgicas

Ante cualquier gesto quirúrgico, la posibilidad de padecer una contingencia no deseada cabe en lo posible y presentarse lesiones granulares de la piel, cicatriz queloides, dolor en la zona de la herida en un 1-2% de los casos, dehiscencia superficial de la piel por su habitual queratosis, seromas contenidos, infección cutánea o profunda, etc.



Figuras 8 y 9.- Uso de la sonda arqueada con bisturí frío y fino

La compresión crónica no tratada o bien la persistencia de ciclos reiterados de agudización soportados, conllevan a secuelas motoras o sensitivas permanentes –como las habilidades funcionales finas– que, en ocasiones, no son restablecidas con la cirugía.

La lesión de las ramas del cutáneo palmar (NCP) del nervio mediano son muy frecuentes en la técnica clásica (100% según Alizadeh<sup>(12)</sup>) y en las miniincisiones transversales por su vecindad y trayecto (sólo el 13,3% sobre estas ramas distales).

La morbilidad es muy variable y depende en gran medida de la duración y gravedad del deterioro previo a la cirugía. La salud general, la actitud postoperatoria, tipo de cirugía liberadora, factores psicosociales en el postoperatorio, entre otros. A lo largo de la literatura médica, un importante número de artículos han demostrado una correlación cierta entre estos factores y el resultado final del tratamiento.

## Discusión

Desde la primera liberación del túnel carpiano por Learmonth<sup>(51)</sup> en 1930, esta cirugía ha sufrido muchos cambios. Hoy día, la técnica abierta clásica está estandarizada en la mayoría de hospitales, sin embargo, los abordajes miniinvasivos se han ido implantando.

Desde que en 1973 Taleisnik<sup>(11)</sup> destacó la importancia de la rama cutánea palmar del nervio mediano y describió un abordaje para evitar su lesión, se han publicado estudios anatómicos y series clínicas que describen variaciones de este abordaje con el objetivo de disminuir los síntomas derivados de la sección de esta rama (10,13,14,15,16,48,52).

En 1994, Bromley<sup>(53)</sup> usó una simple incisión palmar y Wilson<sup>(52)</sup> instauró la doble incisión palmar para la liberación con unas pequeñas tijeras. Ellos publicaron buenos resultados sin relevantes complicaciones.

Sin embargo, al implantarse las técnicas endoscópicas, se logró disminuir la morbilidad local; sin embargo, este tratamiento se asocia con un alto índice de complicaciones mayores, por la lesión de elementos nobles en el canal (44,45,46,47,54,55).

Palmer<sup>(55)</sup> sustrajo de una valoración entre los miembros de la American Society for Surgery of the Hand, las complicaciones entre la técnica endoscópica y la abierta clásica, de un estudio multicéntrico, siendo en aquella la mayor incidencia de lesiones evaluadas.

Chow<sup>(43)</sup> sugiere que, la mayor razón del elevado

ratio de complicaciones es el intervalo corto de la experiencia en la técnica, y que la curva de aprendizaje necesaria en la práctica endoscópica debe ser mayor.

Para evitar estas complicaciones y mantener sus ventajas, se han diseñado numerosas técnicas con miniincisiones y dispositivos para la sección del ligamento anular del carpo<sup>(10,12,41,44,56,57,58,59,60,etc.)</sup>.

Los abordajes limitados que se realizan permiten la visualización directa del contenido del canal; sin embargo, éstos pueden seccionar las ramas distales del NCP en el margen radial del palmar menor<sup>(11,13,15,18)</sup> o las ramas sensitivas del cubital cuando la incisión está en el eje del dedo anular o más cubital (13,14,15,50).

Los abordajes transversales mínimos (41,44,47,49,56) han sido criticados por el elevado riesgo en causar lesión de la rama NCP del mediano y una complicación residual de dolor local mantenido.

Con Martínez y cols.<sup>(50)</sup> coincidimos en la medialización, trazo longitudinal del abordaje y en el uso de la sonda –si bien, ellos la manejan sin arqueo–; además, se manejan mejor para la sección con tijera curva y un abordaje más amplio de 4-5 cm.

Hay autores que aconsejan cuando el estado cutáneo es de mala calidad, el realizar un colgajo pediculado vascularizado de la grasa hipotenar desde las ramas de la arteria cubital<sup>(50,61)</sup>. Ante una pérdida de fuerza en flexión de los dedos –debida en parte al desplazamiento anterior de los flexores tras la intervención– hay descritas diferentes plastias que en la actualidad están poco introducidas; aunque, esperan sobre el papel su uso y manejo futuro, alternativo y preciso<sup>(62)</sup>.

En nuestra experiencia, la miniincisión utilizada respeta la piel de la palma en amplio grado, así como evita la sección transversa en la muñeca de las ramas sensitivas del cubital y/o del mediano y, se obtiene un abordaje directo sobre el contenido del túnel desde el borde proximal del retináculo anular del carpo. A pesar de que es un procedimiento que brinda una visión limitada, constituyendo una desventaja, en la serie por publicar, sin aparecer lesiones de estructuras nobles. La técnica miniinvasiva descrita por tanto, es un procedimiento seguro, con baja curva de aprendizaje, que cumple con el objetivo de disminuir el dolor local postoperatorio –igual de eficaz que la descompresión abierta del canal carpiano–, con menor cicatriz, más rápida recuperación funcional y laboral, sin alterar la sensibilidad cutánea, lo que contribuye a una baja morbilidad en las complicaciones postoperatorias.

## Conclusiones

1. El síndrome del túnel carpiano es un proceso bien conocido, provocado por amplio abanico de causas, cuyo denominador común es ser actividades que provocan una compresión sobre el nervio por el esfuerzo de prehensión mantenida e intensa de la mano afecta en "postura de puño cerrado". En otros supuestos no aclarados, se relaciona con cambios hormonales, metabólicos, etc.

2. Puede solaparse con una tendinitis de muñeca, codo u hombro que pueda desarrollarse una neuropatía compresiva del mediano.

3. El preciso conocimiento de la anatomía funcional del área volar de la muñeca, nos permite entender en profundidad sus procesos intrínsecos, donde muchos de estos procesos son debidos o derivados de la sobreutilización de la mano y que, las pautas rehabilitadoras han demostrado su efectividad terapéutica.

4. Constatar que la liberación quirúrgica, por lo general, resuelve el proceso en un rango superior al 90-95% de casos tratados y, la mejoría notable desde el mismo día, o progresiva dentro de las dos siguientes semanas de la cirugía. Creemos que con la técnica de miniincisión, combinamos las ventajas de la técnica endoscópica (mínima cicatriz, no parestesias y breve recuperación) con las de la técnica abierta clásica (exploración del contenido del carpo) sumando en aquella, el menor tiempo de baja laboral y bajo costo-efectividad.

## Bibliografía

- 1- Stevens JC, Sun S, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland WT. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota from 1961 to 1980. Mayo Clin. Proc. 1988;38:134-138.
- 2- Atroshi I, Gummesson C, Johansson R, Ornstein E, Ranstam J, Rossen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. JAMA. 1999;282:153-158.
- 3- Atroshi I, Gummesson C, Ornstein E, et al. Carpal tunnel syndrome and keyboard use at work: a population-based study. Arthritis Rheum. 2007;56(11):3620-3625.
- 4- Cobb TK, Dalley BK, Posteraro RH, Lewis RC. Anatomy of the flexor retinaculum. J. Hand Surg.(Am)1993;18(1):91-99.
- 5- Testut L., Latarjet A. Tratado de Anatomía Humana. Ed. Salvat. 1949;1:1063

- 6- Cunningham J. Anatomía Humana. Ed. M.Marin.1949;552.
- 7 - Williams & Warwick. Gray Anatomía. Ed. Salvat 1985;1:642.
- 8- Salmons S. El músculo. En: Anatomía Gray. Ed. Williams, Harcourt Brace. Madrid. 1998;7:852.
- 9- Orts LL F. Anatomía Humana. Ed. Científico Médica. 1945;224.
- 10- Bonola AS, Caroli A, Celli L. La mano Ed. Piccin, Padova.1981;257.
- 11- Taleisnik J. The palmar cutaneous branch of the median nerve and the approach to the carpal tunnel. An anatomical study. J. Bone Joint Surg. Am.1973;55(6):1212-1217.
- 12- Alizadeh K, Lashji F, Phalsaphy M. Safety of carpal tunnel release with a short incision. A cadaver study. Acta Orthop. Belg.2006;72:415-419.
- 13- Martin CH, Sellar JG, Lesesne JS. The cutaneous innervations of the palm:an anatomic study of the ulnar and median nerves. J. Hand Surg. Am. 1996;21(4):634-638.
- 14- Tomaino NM, Plakseychuk A. Identification and preservation of palmar cutaneous nerves during open carpal tunnel release. J. Hand Surg. Br. 1998;23(5):607-609.
- 15- Watchmaker GP, Weber D, Mackinnon SE. Avoidance of transaction of the palmar cutaneous branch of the median nerve in carpal tunnel release. J. Hand Surg. Am. 1996;21(4):644-650.
- 16- Da Silva MF, Moore DC, Weiss AP, Akelman E, Sikirica M. Anatomy of the palmar cutaneous branch of the median nerve: clinical significance. J. Hand Surg. 1996;21A:639-643.
- 17- Lanz U. Anatomical variations of the median nerve in the carpal tunnel. J. Hand Surg.1977;2:44-53.
- 18- Kozin SH. The anatomy of the recurrent branch of the median nerve. J. Hand Surg. 1998;23A:852-858.
- 19- Wolf JM, Mountcastle S, Owens BD. Incidence of Carpal Tunnel Syndrome in the US Military Population. Hand (NY). 2009;4(3):289-293.
- 20- Szado RM, Madison M. Carpal tunnel syndrome. Orthop. Clin. North Am. 1992;23:103-109.
- 21- Phalen GS. The carpal-tunnel syndrome: seventeen years experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. J. Bone Joint Surg.1966;48:211-228.
- 22- Phalen GS. Reflection of twenty one years experience with carpal tunnel syndrome. JAMA. 1970;212:1365-1367.
- 23- Katz JN, Fossel KK, Simmons BP, Swartz RA, Fossel AH,



- Koris MJ. Symptoms, functional status, and neuromuscular impairment following carpal tunnel release. *J. Hand Surg.*1995; 20V (4): 4549-555.
- 24- Gelfman R, Melton LJ, Yawn BP, Wollan PC, Amadio PC, Stevens JC. Long-term trends in carpal tunnel syndrome. *Neurology.* 2009;72(1):33-41.
- 25- Ferry S, Hannaford P, Warskyj M, et al. Carpal tunnel syndrome: a nested case-control study of risk factors in women. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151(6):566-574.
- 26- Roquelaure Y, Ha C, Pelier-Cady MC, et al. Work increases the incidence of carpal tunnel syndrome in the general population. *Muscle Nerve.* 2008;37:477-482.
- 27- Fung BK., Chan KY., Lam LY. y cols. Study of wrist posture, loading and repetitive motion as risk factors for developing carpal tunnel syndrome. *J. Hand Surg.*2007;12(1):13-18.
- 28- Violante FS, Armstrong TJ, Fiorentini C, et al. Carpal tunnel syndrome and manual work: a longitudinal study. *J Occup. Environ. Med.* 2007; 49(11): 1189-96.
- 29- Lundborg G, Dahlin LB. The pathophysiology of nerve compression. *Hand Clin.*1992;8(2):215-27.
- 30- Fuchs PC, Nathan PA, Myers LD. Synovial histology in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg.[Am].*1991;16(4):753-8.
- 31- Monsivais JJ, Bucher PA, Monsivais DB. Nonsurgically treated carpal tunnel syndrome in manual worker. *Plast. Reconstr. Surg.* 1994;94:695-698.
- 32- Al-Qattan MM, Bowen V., Manktelow RT. Factors associated with poor outcome following primary carpal tunnel release in non-diabetic patients. *J. Hand Surg.Br.* 1994;19(5):622-625.
- 33- Gelberman RH, Hergenroeder PT, Hargens AR, et al. The carpal tunnel syndrome. A study of carpal canal pressures. *J Bone Joint Surg.(Am)*1981;63(3):380-383.
- 34- Durkan JA. The carpal compression test and instrumental device for diagnostic carpal tunnel syndrome. *Lancet.* 1990;335:393-395.
- 35- Piazzini DB, Aprile I, Ferrara PE, et al. A systematic review of conservative treatment of carpal tunnel syndrome. *Clin Rehabil.* 2007;21(4):299-314.
- 36- Green DP, et als. Green's operative hand surgery. Entrapment and compression neuropathies. Ed. Churchill Livingstone. 2005;1404-1044.
- 37- Yu GZ, Firrell JC, Tsai TM. Pre-operative factors and treatment outcome following carpal tunnel release. *J. Hand Surg. Br.* 1992;17(6):646-650
- 38- Hoffman DE. Treatment of carpal tunnel syndrome: is there a role for local corticosteroid injection? *Neurology.* 2006;66(3):459-460.
- 39- Pomerance J, Zurakowski D, Fine I. The cost-effectiveness of nonsurgical versus surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg. Am.* 2009;34(7):1193-1200.
- 40- Jarvik JG, Comstock BA, Kliot M, Turner JA, Chan L, Heagerty PJ, et al. Surgery versus non-surgical therapy for carpal tunnel syndrome: a randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2009;374(96):1074-1081.
- 41- Nathan PA, Meadows KD, Keniston RC. Rehabilitation of carpal tunnel surgery patients using a short surgical incision and an early program of physical therapy. *J Hand Surg.* 1993;18(A):1044-1050.
- 42- Donatelli R, Wooden M (eds). *Orthopaedic Physical Therapy.* Ed. Elsevier. 3th ed. Philadelphia. 2009.
- 43- Chow JC, Hantes ME. Endoscopic carpal tunnel release: thirteen years experience with the Chow technique. *J. Hand Surg.* 2002;27A:1011-1018.
- 44- Zaidenberg CR. Síndrome del túnel carpiano: liberación endoscópica versus abordaje mínimo. *Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol.* 1995;60(2):160-164.
- 45- Okutsu I, Ninomiya S, Takatori Y, Ugawa Y. Endoscopic management of carpal tunnel syndrome. *Arthroscopy.*1989;5:11-18.
- 46- Agee JM, McCarroll HR Jr, Tortosa RD, Berry DA, Szabo RM, Peimer CA. Endoscopic release of the carpal tunnel: a randomized prospective multicenter study. *J. Hand Surg.*1992;17A:987-995.
- 47- Tenh KK, Nig ES, Choon DSK. Mini open carpal tunnel release using knifelight: Evaluation of the Safety and Effectiveness of Using a Single Wrist Incision. *J. Hand Surg.* 2009; 34(4): 506-510.
- 48- Cosentino RV. Túnel carpiano. Cirugía a cielo abierto. *Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol.*1995;60(2):164-167.
- 49- Sudqi AH, Falah ZH. Carpal tunnel release via mini-open wrist crease incision: procedure and results of four years clinical experience. *Pak. J. Med. Scienc.* 2006;22(4):367-372.
- 50- Martinez MF, Lisón AA, Cano GR. Tratamiento del síndrome del túnel carpiano. En: *Neuropatías compresivas y de atrapamiento.* Ed. Mom. Med. Iberoam.Madrid. 2007;63-73.
- 51- Learmonth JR. The principle of decompression in the treatment of certain diseases of peripheral nerves. *Surg Clin North Am.* 1933;13:905-13.

- 52- Wilson KM. Double incision open technique for carpal tunnel release: an alternative to open release. J. Hand Surg. 1994;19A:907-912.
- 53- Bromley GS. Minimal-incision open carpal tunnel decompression. J. Hand Surg. (Am). 1994;19(1):119-120.
- 54- Varitimidis SE, Herndon JH, Sotereanos DG. Failed endoscopic carpal tunnel release. Operative findings and of open revision surgery. J. Hand Surg. Br. 1999;24(4):465-471.
- 55- Palmer AK, Toivonen DA. Complications of endoscopic and open carpal tunnel release. J. Hand Surg. 1999;24A:561-565.
- 56- Cellocchio P, Rossi C, Bizzarri F, Patrizio L, Costanzo G. Mini-Open procedure versus limited open technique for carpal tunnel release: a 30- month follow-up study. J. Hand Surg. 2005;30A(3):493-499.
- 57- Klein RD, Kotsis SV, Chung KC. Open carpal tunnel release using a 1-centimeter incision: technique and outcomes for 104 patients. Plast. Reconstr. Surg. 2003;111:1616-1622.
- 58- Lee WP, Strickland J. Safe carpal tunnel release via a limited palmar incision. Plast. Reconstr. Surg. 1998;101(2):418-424.
- 59- Poitevin L. Síndrome del túnel carpiano. Técnica personal con abordaje mínimo no artroscópico. Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol. 1993; 58(2):247-249.
- 60- Serra JM, Benito JR, Monner J. Carpal tunnel release with short incision. Plast. Reconstr. Surg. 1997;99(1):129-135.
- 61- Chrysopoulou MT, Greenberg JA, Kleinman WB. The hypothenar fat pad transposition flap: a modified surgical technique. Tech. Hand Up Extrem. Surg. 2006;10(3):150-156.
- 62- Dias JJ. Carpal tunnel decompression. Is lengthening of the flexor retinaculum better than simple division?. J. Hand Surg.(Br). 2004;29(3):271-276.



## ¿Afecta el copago sanitario a la equidad?

J.M. Carbonero<sup>1</sup>, C.L. Vich<sup>1</sup>, F. Albertí<sup>1</sup>, A. Truyols<sup>1</sup>, J.R. Seguí<sup>1</sup>,  
A. Galmés<sup>2</sup>, G.A. Vich<sup>3</sup>

1- Médicos del Hospital General de Mallorca

2- Servei d'Epidemiologia. Conselleria de Salut i Consum. Illes Balears

3- Economista. Profesor de la Universitat de les Illes Balears

### Resumen

En un entorno de crisis económica y signos de agotamiento financiero del sistema sanitario, analizamos una de las medidas que con mayor insistencia se propone para su sostenibilidad: el copago, y estudiamos si su implantación afecta a los principios de bioética, en particular a la equidad, comprendida en el principio de justicia. Hemos encontrado relación causa/efecto entre la medida y la lesión de la equidad, sin que, por otra parte quede claro que el copago puede convertirse en un instrumento de peso para el mantenimiento financiero del sistema.

Además, de todo lo estudiado y observado, no parece evidente que el sistema nacional de salud español esté en quiebra ya que sus dificultades financieras son solventables sin tener que renunciar a los beneficios para la población de un modelo público que ha contribuido –y lo hará, seguro, en el futuro- de forma innegable a la mejora de la salud de los ciudadanos de nuestro país.

*Palabras clave:* financiación sanitaria, copago, equidad.

### Abstract

Considering the current environment of economic crisis and signs of financial exhaustion of the Spanish health system, it has been analyzed one of the most insistently proposed measure for economic sustainability: the copayment. It has been studied whether its implementation affects the bioethical principles, particularly equity, within the principle of social justice. A cause and effect relationship between the co-payment measure and equity damage has been found. However, it is clear that copayment can become an appropriate instrument for the financial sustainability of the health system.

Furthermore, from our study it can be concluded that the Spanish national health system is not in bankrupt and that its financial difficulties can be solved without having to give up the social benefits of a public health model for the population. This health system has contributed-and will, sure, in future, continue to improving the health of the citizens of the country.

*Keywords:* sanitary financing, copayment, equity

### Introducción

El modelo sanitario que tenemos en España<sup>1</sup> se aproxima bastante a todos los establecidos en los países europeos: en todos ellos se considera como un servicio público para el conjunto de la población. No obstante éste servicio público tiene algunos matices que distinguen a cada país: en algunos (España) se realiza con recursos propios, es decir también públicos, y en otros con medios concertados; la otra variable es que en España y otros países la cartera de servicios es muy amplia y la asistencia directa es gratui

ta mientras que en algunos el usuario contribuye, en parte, a costear los procedimientos que se le aplican<sup>2</sup>. En conjunto, el modelo español, orientado a la universalidad, la equidad, la prestación con recursos públicos y con estructura basada en dos niveles de atención (primaria y hospitalaria) ha estado entre los mejor valorados de Europa aunque estos últimos años<sup>3</sup>, desde su descentralización para gestión desde cada comunidad autónoma, la llegada masiva de emigrantes (sobrecarga del sistema) y la escasa implantación de tecnologías de información sanitaria (TIC), su crédito ha bajado muchos enteros<sup>4</sup>.



Por otra parte está dando signos de agotamiento financiero por el coste añadido de la explosión de enfermedades crónicas, el envejecimiento y sobre-envejecimiento de la población, el déficit arrastrado y la crisis económica y financiera que afecta a nuestro país en mayor medida que la que soportan países cercanos. Ello hace que proliferen estudios y propuestas para realizar modificaciones a fin de conseguir la sostenibilidad del sistema, aún a costa de perder alguno de sus atributos actuales<sup>5</sup>.

Una de las propuestas que están más estudiadas es la implantación del copago en prestaciones asistenciales directas (en farmacia ya se aplica). Esta fórmula de abonar por parte de los usuarios un porcentaje del coste asistencial está generando un interesante debate en el que conviene huir de apriorismos y simplificaciones, porque es llamativo que sus defensores dedican buena parte de su discurso en explicar lo que no significa esta fórmula y sus detractores ponen un acento excesivo en la preservación o ruptura del modelo equitativo, sin tener en cuenta que si esta medida no es buena, deben aportar otras soluciones que no solo mantengan el modelo, sino que garanticen su viabilidad en el futuro<sup>6</sup>.

Tal vez el aspecto más importante que conviene aclarar es si la implantación de métodos de copago afecta –y en qué medida- o no, a los principios de bioética, porque su justificación estrictamente económico/financiera no basta: estamos hablando de un servicio público que está orientado a garantizar los derechos de todos y cada uno de los ciudadanos de nuestro país, y tanto la Constitución de 1978 como la Ley General de Sanidad de 1986<sup>7</sup> consagran la salud como un derecho y señalan a la Administración como garante de este derecho<sup>8</sup>.

Por ello, cualquier medida que afecte de forma negativa a los principios que engloban derechos individuales y colectivos se tiene que justificar como imprescindible y sin posibles alternativas. El estudio comparado entre medidas (por ejemplo el copago) y su repercusión en los principios de bioética visualiza de forma rigurosa y suficiente su impacto en los mismos y lo que es más: si es lícito aplicarlas o se tiene que acudir a ellas con carácter de necesidad imperiosa después de haber descartado otras soluciones menos lesivas para los derechos de los ciudadanos<sup>9</sup>. Aunque los principios de bioética tienen varias formulaciones (Declaración de Belmont, principialismo, declaración de Barcelona<sup>10</sup>) utilizaremos, considerando que es la clasificación más conocida, usada y

que a nuestro entender recoge de forma clara pero a la vez diferencia el conjunto de derechos, el principialismo, es decir la no maleficencia, la beneficencia, la autonomía y la justicia<sup>11</sup>. De acuerdo con los resultados orientaremos la discusión poniendo énfasis en los principios que resulten más afectados<sup>12</sup>.

## Copago. Consideraciones

· El copago o ticket moderador se basa en la aportación directa por parte de los usuarios de parte del coste que supone la medicación prescrita para ellos, las pruebas diagnósticas o la asistencia sanitaria. Ante entornos de crisis que comportan dudas sobre la sostenibilidad del modelo sanitario actual, ésta es una de las medidas de contención de coste que se está discutiendo con más fuerza en España, donde las tensiones financieras que provoca la deuda, la fragilidad de los ingresos y las perspectivas de incremento exponencial del gasto hacen que se busquen distintas fórmulas para mejorar la situación<sup>13</sup>.

· En cuanto al copago en farmacia en España, es una medida muy antigua –hace treinta años, antes de la creación del Sistema Nacional de Salud (SNS) y no se ha modificado desde entonces. Se estableció que los beneficiarios activos del régimen general de la Seguridad Social contribuyesen con el 40% del precio de venta al público de las recetas de medicamentos. No existen demasiados análisis sobre el impacto de esta medida, pero la evolución y la estructura del gasto en farmacia hacen pensar que no ha mejorado el consumo inapropiado, ni cualitativa ni cuantitativamente<sup>14</sup>.

· Los defensores del copago ponen énfasis en su capacidad de disuasión, lo que significa que a menos prestaciones menor coste. No obstante, la experiencia de la vecina Francia, que inventó este modelo para contener gastos, no avala dicho propósito: sigue siendo el país europeo que más medicamentos y servicios consume. A pesar de ello, las esperanzas puestas en el copago por parte de las autoridades sanitarias de algunas autonomías (por ejemplo Catalunya) deben ser tenidas en cuenta, aunque existe controversia entre sanitarios de reconocida solvencia<sup>15</sup>.

· Los detractores del copago piensan que es un parche que no resuelve el problema y tal vez lo agrava por los costes de transacción que conlleva introducir un mecanismo de facturación y cobro dentro del sistema público.

Posiblemente, la estructura administrativa necesaria podría ser más costosa que los fondos recaudados. Por otro lado, la capacidad contenedora del copago se centra en las clases sociales más desfavorecidas, que también son las más enfermas<sup>16</sup>.

- El aspecto más importante para apoyar la implantación de esta medida es sin duda la disuasión o limitación del consumo: la reducción de la demanda exagerada comportaría un ahorro necesario para la sostenibilidad del sistema sin disminuir su calidad. Sin embargo, no está explicitado que parte del consumo sanitario se considera superfluo, al menos relativamente, y tampoco si existen estrategias más realistas y duraderas (por ejemplo, optimización de la cartera de servicios) como alternativa. Ligada a ella, se plantea quién es el responsable de la sobredemanda, si los usuarios o los profesionales. Seguramente ambos, porque la presión social puede ser importante, pero quién decide finalmente que medicación se toma, cuantas pruebas diagnósticas se realizan y cual es producto asistencial indicado son los profesionales, sobre todo los médicos<sup>17</sup>.

- Otra cuestión es que el copago, que se vende como solución a una situación de práctica quiebra del modelo, no lo cambia sino que mantiene la dialéctica demanda-oferta que siempre aumenta el consumo, porque las demandas crecen a veces estimuladas por la propia estructura sanitaria y social y la oferta no tiene más remedio que acomodarse –con retraso- a ella. La contraria también es cierta. Por tanto no parece que una medida de gestión pueda frenar el coste y suponer la sostenibilidad financiera, que tiene más que ver con un determinado modelo que con fórmulas puntuales de ahorro (que ni siquiera tienen avalada esta condición)<sup>14</sup>.

## Discusión. Relación del copago con los principios de bioética

De las distintas formulaciones de principios de bioética hemos escogidos los que propusieron Tom L. Beauchamp y James F. Childress, en su libro “Principios de ética biomédica”<sup>11</sup>.

El principialismo propuesto por los autores se basa en una metodología que tiene un objetivo principal: ayudara a resolver los problemas éticos que se plantean en el ámbito de la biomedicina. Para ello define cuatro principios fundamentales, de carácter general, que exigen una especificación para ser más operati-

vos y una ponderación si hay conflicto entre ellos, para saber qué principio o regla sobrepasa a los otros en una situación concreta. Se parte de cuatro principios: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. Entre estos principios no existe jerarquía alguna, todos tienen la misma importancia, son *prima facie*, es decir, deben cumplirse obligatoriamente, salvo si entran en conflicto con una obligación mayor.

Nuestro estudio pretende analizar si alguno de los principios de la bioética queda afectado por la implantación del copago.

Si tenemos en cuenta que el SNS tiene como características principales la universalidad, la gratuidad y la equidad de acceso a los recursos y a las prestaciones recogidas en la cartera de servicios<sup>18</sup>, se sitúa como un modelo indiferente a la autonomía y la no maleficencia (el grado de paternalismo no entra en cuestión y no se persigue ni se motiva el daño), sin embargo tiene que ver con la beneficencia (ya que uno de sus objetivos es mejorar la salud de la población) y con la justicia (está orientado a la equidad y es contrario a la discriminación en razón de sexo, edad, condición social, ubicación etc).

Por consiguiente, cualquier propuesta o cambio en el SNS que limite o deteriore sus características puede estar justificado política o económicamente, pero rompe con la oportunidad justa para aquellos ciudadanos con condiciones desventajosas, es decir las clases desfavorecidas. Siempre que ello suceda hay que tener en cuenta la afectación no solo del principio de justicia, sino también el de beneficencia, que tiene un carácter más individual, porque son individuos, personas, para los que cambia –en negativo- el principio de proporcionalidad.

El copago –en sus diferentes tipos- desvirtúa el actual modelo de SNS porque cambia varias de sus características esenciales, interfiere en el peso específico que tienen los principios de bioética, rebajando dos de ellos sin que exista posibilidad de ponderación por los restantes, porque el copago en nada beneficia –aunque no los afecte- a la no maleficencia y la autonomía<sup>19,20</sup>.

Otra cuestión es en qué medida esta pérdida puede ser asumida. Los principios de bioética son *prima facie*, pero no absolutos, y no se puede decir que el copago supone una disolución de alguno de los mismos sino su rebaja. Ahora bien, un elemento de discusión es si esta penalización vale la pena.

Es cierto que muchos autores se aferran al copago como instrumento indispensable para el mantenimiento del SNS. Si fuese así, si el futuro de nuestro dispositivo asistencial público dependiese de la implantación de medidas como el copago, el planteamiento respecto a los principios de bioética debería ser contrario, es decir, no sería el copago el principal factor a comparar, sino como afectaría a la bioética la quiebra del sistema y su sustitución por otro. Lo que sucede es que la investigación en bioética debe basarse en hechos, no en hipótesis de difícil encaje en la realidad, porque no parece plausible que el copago pueda salvar al sistema así como tampoco puede hundirlo<sup>21</sup>.

La regla de la oportunidad justa se refiere a los beneficios sociales, y entendemos por ellos las prestaciones de servicio público que distribuyen los fondos y los recursos de forma proporcional y equitativa. No solo los sanitarios, sino también otros sociales que afectan a la salud (paro, pensiones, vivienda, etc). Por tanto, si el copago en servicios sanitarios significa disponer de más recursos sociales y que estos se distribuyan de forma equitativa, aplicando una teoría utilitarista tal vez estaría moralmente justificada su aplicación, sin afectar al principio de justicia. En la práctica esta redistribución no se da. Los modelos planificados tienden a la equidad y los desregulados a la eficiencia, y las medidas que suponen discriminación hacia los que menos tienen en sanidad son parte de medidas globalmente antisociales<sup>22</sup>.

Otro elemento para la discusión es, si existe correlación entre la intensidad del tipo de copago aplicado y la profundidad del daño en beneficencia y justicia causado. En principio parece que es más lesivo el grado de extensión de una medida que el peso de su carga individual (por ejemplo, copagar desfibriladores intracavitarios, aunque suponga una cantidad unitaria importante, no afecta tanto al principio de justicia que la contribución directa en farmacia o en visitas en Atención Primaria)<sup>23</sup>.

En resumen, el copago en sanidad afecta al menos a dos principios de bioética (beneficencia y justicia) porque desnaturaliza varias de las principales características del actual sistema de salud español, su impacto es progresivamente mayor cuanto más profundas son las condiciones desventajosas de los sectores de población desfavorecidos, y parece que la amenaza es mayor cuando la medida es extensa que cuando es intensa pero limitada. Además, existe bastante indiferencia en la población sobre la posibilidad

de implantación, posiblemente porque los pobres no tienen voz y los demás ven –en una época marcada por la imagen y el culto al dinero– la posibilidad de tener prestaciones “de pago” a escaso coste<sup>24</sup>.

## Conclusiones

- En países como España, con un Sistema Nacional de Salud público, universal y gratuito, cualquier medida de pago directo (ticket moderador o copago) por parte de los ciudadanos cuestiona el acceso lo que, a su vez, compromete la equidad. Se puede decir que este tipo de medidas desnaturalizan el modelo y favorecen, por ello, la posibilidad de su sustitución.

- La discusión sobre la relación del copago con la bioética es muy interesante y debe abordarse en términos relativos, sobre todo en aspectos que generan dilemas. Es cierto que admite poca discusión la afectación del principio de justicia porque el copago rompe –poco o mucho– la equidad, y, en todo caso, puede haber opiniones encontradas sobre su necesidad pero no sobre sus consecuencias en este principio concreto: queda limitado.

- Hemos encontrado también una afectación del principio de beneficencia que es menos rotunda, porque el copago está orientado a la preservación, aún menoscabado, del modelo actual: el principal argumento para su implantación es su sostenibilidad, y esto es, en sí, benéfico. No obstante, una cosa es la intención y otra la medida, que puede resultar poco útil generando al tiempo un riesgo para un sector de la población, lo que lesionaría el subprincipio de utilidad –incluido en el principio de beneficencia– fragilizándolo en relación a la situación actual.

- Hasta ahora hemos discutido sobre el copago de forma genérica, sin tener en cuenta sus tipos, y si nos exigimos un estudio profundo de cada principio de bioética, parece lógico que analicemos con el mismo rigor los tipos de copago. No es lo mismo copagos en farmacia o en material protésico que en asistencia directa si hablamos de afectación de la bioética; tampoco tiene el mismo peso un copago genérico que el dedicado a personas con enfermedades ligadas a sus hábitos. Pensamos que la discriminación de este último tipo es muy severa y éticamente reprochable.

- La defensa del copago tiene dos argumentos: es un instrumento capaz de frenar el exceso de demanda y ayuda a la sostenibilidad del modelo.



Los detractores ven en el ticket moderador una forma de discriminación para los más débiles y la pérdida de las características esenciales de un SNS muy querido.

- Es cierto que las características del SNS español estimulan la demanda, y que algunas peticiones no resultan imprescindibles: en número de visitas es el más utilizado de Europa; pero también lo es que el despliegue de la atención primaria en forma de centros y unidades básicas de salud es en España formidable, y que las consultas no solo son asistenciales sino también de prevención, con lo que el nivel de protección que proporciona es muy alto a un coste muy inferior al de la mayoría de países europeos.

- Algunos autores desacreditan las nuevas medidas de contención del gasto ya que piensan que el factor crítico es el agotamiento de un modelo basado en la relación oferta-demanda, y sugieren pasar a otro basado en las necesidades objetivas, ajustando la cartera de servicios a las que resulten imprescindibles. Si estas propuestas prosperan, la identificación de necesidades que precisen protección sanitaria pública se deberá hacer no solo con criterios técnicos, sino también de acuerdo con los postulados de la bioética, porque hay necesidades no sentidas por la población pero que existen, y algunas demandas que resultan muy queridas pero no son necesarias (las ligadas al culto al cuerpo, por poner un ejemplo).

- Otra cuestión que afecta a las características del dispositivo asistencial es la descentralización del SNS para ser financiado y gestionado por cada una de las Comunidades Autónomas. La ventaja de ésta atomización es la proximidad en la toma de decisiones y el inconveniente es que existe riesgo de extinción de la equidad, porque cada autonomía tiene capacidad para asignar recursos, modificar aspectos importantes –como la cartera de servicios–, e incluir nuevas cargas para garantizar el equilibrio presupuestario (como pueden ser el céntimo sanitario o el copago), que suponen diferencias en la facilidad de atención entre españoles residentes en distintas comunidades autónomas.

- En la actualidad existe turismo sanitario de europeos que viajan a nuestro país con la intención de resolver problemas de salud sorteando el copago implantado en sus países de origen. Ello no puede llevar a la conclusión que también nosotros debemos implantar copagos y así no vendrán. Parece que la implantación de cambios que modifican los atributos del sistema

debe tener una argumentación más solvente. No obstante, hay que diferenciar estas conductas, claramente abusivas, de las que presentan los inmigrantes, que deben ser atendidos con los mismos criterios y nivel que los procurados a los nacionales, tengan o no papeles.

- Cuando existe crisis financiera por los motivos que hemos explicado y la aportación presupuestaria no es suficiente para garantizar las prestaciones del sistema, si no se quieren buscar nuevas (y viejas) recetas para complementar la financiación se puede exigir una mayor aportación en % de PIB para la sanidad, pero es necesario tener en cuenta que también otras áreas sociales (dependencia, paro, etc) están en situación de fragilidad, por tanto la equidad no puede entenderse como un valor a preservar en el ámbito sanitario, sino en el conjunto de la llamada protección social, porque puede darse el caso de colisión de necesidades, mejor dicho, de colisión de financiación de necesidades sociales y no puede prevalecer la atención a una en detrimento de las otras.

- La sostenibilidad presente y futura del sistema de salud están en riesgo pero su existencia supone un patrimonio colectivo de primer orden, ayuda a la cohesión social, es muy apreciado por la población y su coste no es en absoluto abusivo. Por ello las medidas que mejoren el déficit y garanticen su futuro no pueden romper sus características, sino que precisamente hay que apoyarse en ellas para que el esfuerzo sirva para seguir disfrutando todos de sus valores y sus ventajas.

## Bibliografía

1. Temes JL. Sistema nacional de salud de España. Madrid: Editorial McGraw.Hill; 1997
2. San Segundo G. El copago sanitario o la polémica del euro Med Econ [Internet]. 2004 [acceso 15 de noviembre de 2009]; volumen 17 [p 30-34]. Disponible en: <http://d14aafm5ckv3lj.cloudfront.net/n17/reportaje3.pdf>
3. PNUD, Informe sobre Desarrollo Humano [Internet]. 2009 [acceso 21 de noviembre de 2009]. Disponible en: <http://www.hdr.undp.org/es/informes/mundial/idh2009>
4. De Benito E. El sistema sanitario español pierde posiciones en Europa [Internet] Madrid 14 de noviembre de 2008 [acceso 21 noviembre de 2009]. Disponible en: [www.elpais.com/articulo/sociedad/sistema/sanitario/espanol/pierde/posiciones/](http://www.elpais.com/articulo/sociedad/sistema/sanitario/espanol/pierde/posiciones/)

5. Foro mundial soria 21 sobre salud, bienestar, calidad de vida y desarrollo sostenible.[Internet]. Madrid 26 y 27 de Octubre de 2009 [acceso 25 de noviembre de 2009] Disponible en: [www.forodesoria2009.org/](http://www.forodesoria2009.org/)
6. Gené Badía J.Copago si, copago no. FMC Form Med Contin Aten Prim. 2009;16:251-3
7. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.[Internet] 1986. [acceso 2 de diciembre de 2009]. Disponible en: [http://noticias.juridicas.com/base\\_datos/Admin/114-1986.html](http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/114-1986.html)
8. Maria Soler ML, Moncho Vasallo J. Sistema Nacional de Salud Español. Características y análisis. Enferm Glob. 2007; (10): 63-69
9. Segura A. El copagament en l'atenció sanitària. Ann Acad Med Barc [Internet].2009 [acceso 21 de noviembre de 2009]; 92:54-56. Disponible en <http://www.bioetica-debat.org/modules/index.php?storytopic=10&storynum=5>
10. Declaración de Barcelona. [Internet] 2003 . [acceso 13 mayo 2010]. Disponible en [http:// www.fbjoelaport.org/dbcn/](http://www.fbjoelaport.org/dbcn/).
11. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics, Oxford University Press; 1999
12. Beltran A, Forn R, Garicano L, Martinez M M, Vazquez Pablo. Impulsar un cambio posible en el sistema sanitario. [Internet] FEDEA Mckinsey&Company; 2009 [acceso 10 de noviembre de 2009]. Disponible en: [http://www.cambioposible.es/documentos/sanidad\\_cambio\\_posible.pdf](http://www.cambioposible.es/documentos/sanidad_cambio_posible.pdf)
13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estadísticas y Estudios 2007. Financiación y gasto sanitario en España. [Internet] 2007. [acceso 20 de diciembre de 2009]. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/finGastoSanit.htm>
14. Rey del Castillo J. La financiación de nuestro Sistema Nacional de Salud. e-ras, .[Internet] 2009 [acceso 1 de diciembre de 2009][pantallas 1-3]. Disponible en: <http://www.opinionras.com/index.php?q=node/67>.
15. Copayments in European Health Care Systems: the Spanish Approach". López-Casasnovas G and Planas-Miret, I. (November 2001) [English version]
16. Gilman BH, Kautter J. Impact of multitiered copayments on the use and cost of prescription drugs among Medicare beneficiaries. Health Ser Res. 2008; 43(2):478-95
17. Navarro V. El subdesarrollo social en España. Causas y consecuencias. Barcelona: Anagrama; 2006
18. Gonzalez de las Heras M P. El derecho a la asistencia sanitaria en España dentro de territorio nacional, regulación, sistema de financiación y administraciones competentes. [Internet] Noticias Juridicas. Diciembre 2004; [acceso 24 de diciembre de 2004] Disponible en: [www.noticias.juridicas.com/articulos/25-Derecho%20Sanitario/200412-24559251010443290.html](http://www.noticias.juridicas.com/articulos/25-Derecho%20Sanitario/200412-24559251010443290.html)
19. Elola JJ. El copago sanitario no mejora la asistencia y no es justo. [Internet]. Elolablogia. [acceso 15 de noviembre de 2009]. Disponible en <http://elola.blogia.com/2006/061501-el-copago-sanitario-no-mejora-la-asistencia-y-no-es-justo.php>
20. Blustein, J. La cobertura Medicare, Seguro Suplementario, y el uso de la Mamografía por las mujeres de edad. NEJM 1995. 332: 1138-1143.
21. Financing Sustainable healthcare in Europe [Internet]. The Prague Conference on Securing Europe's Healthcare and Launch of Cox Report 2 2009 [ acceso 1 de diciembre de 2009] Disponible en: <http://www.sustainhealthcare.org>
22. Chernew M, Gibson TB, Yu-Isenberg K Sokol MC, Rosen AB, Fendrick AM. Effects of increased patient cost sharing on socioeconomic disparities in health care. J Gen Intern Med. 2008; 23 (8): 1131-6.
23. Wallace NT, Mc Connell KJ, Gallia CA, Smith JA. How effective are copayments in reducing expenditures for low-income adult Medicaid beneficiaries? Experience from the Oregon health plan. Health Serv Res. 2008; 43(2): 515-30.
24. Rosenthal MB, Liz, Milstein A. Do patients continue to see physicians who are removed from a PPO network?. Am J Manag Care.2009; 15(10): 713-9.



## El área de farmacotecnia: una necesidad en pediatría

M<sup>a</sup> Jesús Vega Bello

*Farmacéutica. Área de farmacotecnia del Servicios de Farmacia. Hospital Son dureta*

### Resumen

El avance en el desarrollo de la tecnología farmacéutica ha permitido comprender la necesidad de adecuar los medicamentos a los pacientes pediátricos. El escaso beneficio económico que supone su producción a gran escala hace que la industria no invierta grandes esfuerzos en esta mejora. Por ello en los hospitales se recurre frecuentemente a la formulación magistral y a la reformulación.

El Real Decreto 175/2001 ha supuesto un avance en la regulación y optimización de estas prácticas. Desde nuestra experiencia en el Área de Farmacotecnia del Hospital Son Dureta consideramos que quedan, sin embargo, numerosas cuestiones por resolver. Un punto central es hasta que punto la reformulación y la formulación magistral permiten dispensar al paciente pediátrico un medicamento equivalente al comercial.

*Palabras clave:* Farmacotécnica, Preparados pediátricos, Bioequivalencia.

### Abstract

The development in the area of Pharmaceutical Technology has highlighted the need to prepare child-friendly formulations. Nevertheless, to develop medicines for children is not cost-effective enough for the pharmaceutical companies. That is why in the hospitals is frequent to resort to the pharmaceutical compounding or to the reformulation.

The regulation contained in the RD 175/2001 has meant an improvement in these practices. From our experience, in the Pharmacy Department in the Son Dureta Hospital, we think there are still many issues to be solved. A main point is about the equality of the drug that is finally administered to the patient, in relation to the commercial drug.

*Keywords:* Pharmaceutical Technology, Forms pediatrics, Bioequivalence.

### La formulación magistral una actividad básica asistencial para el farmacéutico

La formulación es una actividad básica asistencial en el ejercicio del farmacéutico hospitalario y comunitario. La industria farmacéutica ofrece cada vez más especialidades multidosis, con el objetivo de cubrir la mayoría de dosificaciones y formas farmacéuticas. Sin embargo hay un grupo especial de enfermos, la población pediátrica y sobretodo neonatal, para el que a veces, no se dispone de las dosificaciones y /o formas farmacéuticas idóneas.

Parece obligado pensar que la industria debería elaborar presentaciones para ajustarse a estas necesidades, pues hay múltiples razones biológicas, anatómicas, funcionales e incluso bioquímicas que explican

las diferencias entre la farmacoterapia del niño y del adulto. Sin embargo, la escasa repercusión económica limita la elaboración de dosis acordes a los requisitos. Esta carencia es suplida en los hospitales con la elaboración de fórmulas magistrales individualizadas, diseñadas a medida según las características particulares del paciente.

Es sabido que los pacientes pediátricos necesitan unas dosis mucho menores que los adultos, habitualmente en este subgrupo de población la dosificación se realiza por kilo de peso, además pudiendo ser muy variables según la edad, la patología o la respuesta del enfermo. Por ello se necesita elaborar multitud de presentaciones distintas si se tratan de formas sólidas o recurrir a la versatilidad de las formas líquidas, para conseguir la solución óptima, sin embargo no siempre es posible o adecuado elaborar estas preparaciones para pacientes pediátricos.



Por ello la reformulación (modificación de la dosis, forma farmacéutica o vía de administración de especialidades farmacéuticas) es una práctica habitual en la sección de farmacotecnia de un hospital<sup>1</sup>

## Área de farmacotecnia del Servicio de Farmacia de Son Dureta

La mayoría de las veces, las fórmulas que se solicitan en el área de farmacotecnia de Son Dureta son formas orales cuya presentación comercial no se ajusta a la dosis requerida por el paciente pediátrico demostrándose que de forma habitual podemos encontrar una media de 2 fórmulas nuevas al mes. Todo ello, en ocasiones llegar a suponer una carga de trabajo considerable por la gran variedad de dosis y principio activos involucrados. A menudo esta labor se complica por la falta de información sobre los excipientes empleados en las formas comercializadas en el mercado español y por el desconocimiento de la estabilidad fisicoquímica y la biodisponibilidad de los productos reformulados.<sup>2</sup>

Destacar también que la carencia de especialidades pediátricas comercializadas en España es mayor si la comparamos con otros países de la Comunidad Económica Europea y de EEUU. En un estudio realizado en el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia.<sup>1</sup> En el caso del fenobarbital, mientras que en EEUU existen comercializadas 9 presentaciones orales distintas (7 sólidas y 2 líquidas), en España sólo hay dos presentaciones sólidas. Lo mismo pasa con la furosemda, anfotericina B, diazóxido, prednisolona, piri-dostigmina, propanolol y ranitidina, que cuentan también con presentaciones orales en EEUU.

Este desnivel respecto a la industria en España, pone en evidencia la necesidad y el papel tan imprescindible que tienen las áreas de Farmacotécnica en los Servicios de Farmacia de nuestros hospitales.

Las fórmulas más solicitadas en nuestro servicio siguen siendo ranitidina, fenobarbital, furosemda, espironolactona, captoprilo y omeprazol tal y como se aprecia en la figura 1. Vemos que existe una demanda real, sostenida en el tiempo, de algunos principios activos en forma pediátrica y sin embargo tanto la industria como las autoridades sanitarias han avanzado poco a la hora de solucionar esta situación. Por otro lado observamos que las fórmulas orales líquidas también tienen sus problemas ya que por un lado no todas las concentraciones se pueden preparar

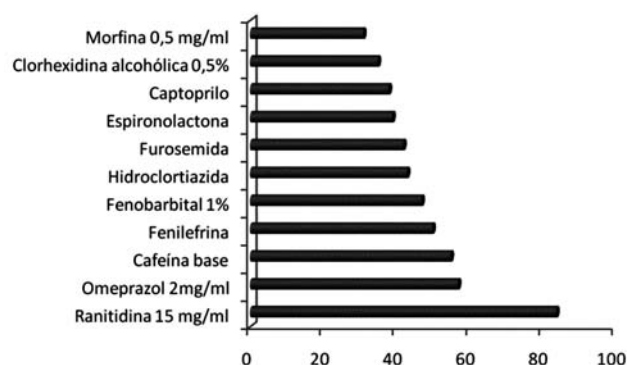


Figura 1. Fórmulas más solicitadas en el Área de farmacotecnia del Servicio de Farmacia de Son Dureta

y no todos los excipientes son válidos. Además dependiendo de la concentración de la forma líquida y de los excipientes que utilizamos se asegura una mayor o menor estabilidad. En un estudio realizado en Inglaterra<sup>3</sup> encontramos datos a tener en cuenta, como es que algunas fórmulas magistrales representan un peligro biológico potencial, lo que dejaría expuestos a prematuros, neonatos o niños inmunocomprometidos no sólo a los cambios organolépticos del preparado sino también a la posible ingesta de microorganismos que pueden producir biotransformaciones hasta convertirse en medicinas inactivas o tóxicas. En ocasiones la calidad de los preparados extemporáneos puede ser preocupante por una posible contaminación microbiana.

Si siempre el farmacéutico debe asegurar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, en el caso de la formulación magistral debe de ser extremo. Esto obliga a realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva cada vez que es necesario elaborar una fórmula magistral nueva.

## Limitaciones del Real Decreto y nuevos retos

En Febrero de 2001, se aprobaron las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales con el RD 175/2001, publicado en el BOE del 16 de Marzo de 2001. A partir de la entrada en vigor del RD, las oficinas de farmacia y los servicios de farmacia de hospital que elaboran fórmulas magistrales y preparados oficinales, han adaptado sus actividades a lo establecido en la norma. Con este RD se ha querido garantizar la calidad de las preparaciones magistrales y oficinales realizadas.

Para ello ha sido necesaria la implantación en todas las áreas de elaboración de un sistema de garantía de calidad que lo asegure.

En el RD se describen las condiciones generales mínimas que deben reunir, el personal, los locales, el utillaje, la documentación, las materias primas, el material de acondicionamiento, la elaboración, el control de calidad y la dispensación. La adaptación por parte de los hospitales a lo establecido por el RD 175/2001, garantiza una correcta elaboración, calidad, seguridad y eficacia de las fórmulas que se elaboran.

Resaltar que tras la entrada del RD 175/2001 se crea cierta problemática en los servicios de farmacia pues según este RD se debe partir siempre de materia prima, situación ideal pero que a veces en la práctica es de difícil aplicación. Si no existe una dosificación pediátrica adecuada, siempre partiendo de la base que el medicamento está autorizado en pediatría, es aconsejable partir del principio activo y elaborar del todo la fórmula magistral, se trata de una responsabilidad consciente que obliga nuestro ejercicio como profesionales.

Desde el área de Farmacotecnia se aprecia con frecuencia esta problemática, si bien es verdad que en los últimos cinco años la evolución ha sido muy favorable puesto que la industria nos ha proporcionado más materias primas. Destacar que se ha conseguido sustancia del Omeprazol y de la Hidroclortiazida fórmulas muy solicitadas en la práctica habitual.

Respecto a la biofarmacia y la farmacocinética a la hora de preparar fórmulas. Un ejemplo importantísimo es el del omeprazol, una de las fórmulas que más salen en nuestro servicio. La formulación en "pellets" viene determinada por la absorción mayoritaria en duodeno del omeprazol. Deshacerlos como proponen en muchas formulaciones, o usar el principio activo puro supone modificar su absorción y por tanto su eficacia terapéutica.

La mayoría de las fórmulas magistrales que elaboramos, no están contenidas en el Formulario Nacional por lo que según el RD 175/2001 y hasta hace poco habría que tramitarse al Ministerio como uso compasivo. Desde la aparición del RD 1015 este vacío legal, se ha subsanado, en la actualidad, la mayoría de las fórmulas magistrales quedarían en lo que se denomina "usos fuera de indicación" y tienen aspectos legales y de responsabilidad distintos al uso compasivo.

La mayoría de las fórmulas que recoge el Formulario Nacional no contempla las fórmulas de mayor uso en la práctica diaria del hospital. Por lo que podemos decir que el Formulario Nacional aunque es una ayuda, en la práctica no es una solución en el día a día del Servicio de farmacia.

Otras veces nos encontramos que la medicación que se nos solicita es una medicación extranjera, por lo que hay que solicitarla y buscar bibliografía para elaborar dicha fórmula.

Por todo lo dicho anteriormente queda plenamente justificada la existencia de un área de Farmacotecnia bien dotada en los hospitales y en las oficinas de farmacia comunitarias

Un reto al que se debería responder en el futuro es si sería necesario elaborar estudios farmaco-cinéticos en las fórmulas magistrales que elaboramos en los Servicios de Farmacia igual que se le exige a un laboratorio a la hora de registrar una especialidad farmacéutica, asegurando una mayor calidad en el producto final.

En la actualidad en nuestra práctica diaria estamos partiendo unas veces de especialidad farmacéutica y en otras de materia prima pero, cabría preguntarse qué seguridad tenemos de que los resultados que obtenemos en nuestra práctica diaria sean equivalentes y adecuados.

## Bibliografía

1. Suñe J.M. Reformulación de especialidades farmacéuticas en los servicios de farmacia. Farmacia Hospitalaria 1996; 20(1):66-67
2. Alonso Herreros JM. Nájera Pérez MD. Vila N. Róbles IS. Fernández V. San Miguel MT. Seguimiento durante un año de la reformulación de especialidades farmacéuticas en un hospital de referencia. Farm Hosp 1996; 20:41-47.
3. Ghulam A, Keen K, Tuleu, Wong C and Long P. Poor preservation efficacy versus quality and safety of pediatric extemporaneous liquids. The annals of Pharmacotherapy. 2007; 41: 857-860



## Singularitats dels recursos d'assistència sanitària a les Illes Balears

J. Mateu Sbert, J. M. Vicens Gómez, J. Llobera Cànaves

*Direcció General d'Avaluació i Acreditació.  
Conselleria de Salut i Consum*

### Resum

Es descriu la infraestructura de recursos d'assistència sanitària a les Illes Balears i se n'examina l'evolució al llarg del període 1999-2009. Les Illes es configuren com una regió singular pel fet que disposen d'una de les més àmplies xarxes hospitalàries d'aguts de l'Estat, tant pública com privada, amb un nombrós grup de professionals, i altament dotada tecnològicament, que contrasta amb el pes relatiu menor que presenta l'atenció primària i els hospitals de mitjana i llarga estada. L'evolució dels recursos durant el període 1999-2008 s'ha caracteritzat pel notable creixement del sector públic a l'atenció hospitalària d'aguts, amb l'obertura de quatre hospitals de nova planta i amb la multiplicació per dos del nombre de professionals.

*Paraules clau:* Recursos assistencials, Illes Balears.

### Resumen

Se describe la infraestructura de recursos de asistencia sanitaria en las Illes Balears y se examina su evolución a lo largo del periodo 1999-2009. Las Illes Balears se configuran como una región singular por el hecho de disponer de una de las más amplias redes hospitalarias de agudos del Estado, tanto pública como privada, con un numeroso grupo de profesionales, y altamente dotada tecnológicamente, que contrasta con el menor peso relativo que presenta la atención primaria y los hospitales de media y larga estancia. La evolución de los recursos durante el periodo 1999-2008 se ha caracterizado por el notable crecimiento del sector público en la atención hospitalaria de agudos, con la apertura de cuatro hospitales de nueva planta y con la multiplicación por dos del número de profesionales.

*Palabras clave:* Recursos asistenciales, Illes Balears.

### Abstract

The infrastructure of resources in health assistance of the Balearic Islands is described and the evolution of it through the period 1999-2009 examined. The Balearic Islands are configured as an outstanding area because they boast one of the most complete nets of acute hospitalisation in the whole State in terms of public and private sector. They have a large group of professionals and it is technologically highly equipped, which contrasts with the low relative weight of primary care as well as medium and long-stay hospitals. The evolution of resources during the period of 1999-2008 is characterised by the significant growth of the public sector in acute care hospitalisation, with the opening of four new hospitals and with the doubling in the number of professionals.

*Keywords:* assistance demand in health, Balearic Islands

## I. Introducció

La salut és un dret fonamental i universal a la majoria dels estats membres de la Unió Europea i dels països desenvolupats. La Constitució espanyola recull el dret a la protecció de la salut i a l'obligació dels poders públics a organitzar la salut pública a través de mesures preventives, prestacions i serveis necessaris (art. 43 de la Constitució). A partir de 1989 s'univer

salitza el dret a l'assistència sanitària pública, amb la qual cosa es garanteix que el sistema sanitari públic es faci càrrec de tots els ciutadans a través del sistema impositiu ordinari<sup>1</sup>.

Per atendre tots els ciutadans és necessari disposar d'uns serveis sanitaris adequats. Segons el tipus d'assistència, clàssicament es distingeix entre atenció primària, on s'executa aproximadament la sisena part del pressupost sanitari públic, i atenció hospitalària,



on es destina més de la meitat del pressupost. La resta de partides, que estan vinculades als dos nivells assistencials, estan constituïdes per la prestació farmacèutica, els serveis de salut pública i col·lectius, les pròtesis i aparells terapèutics i les despeses de capital<sup>2</sup>.

L'atenció primària presta l'assistència sanitària essencial. Constitueix el primer nivell de contacte de les persones amb el sistema públic de salut i té com a característiques bàsiques l'accessibilitat i la continuïtat. Ofereix una atenció ambulatoria i està orientada, en bona part, a la prevenció de la malaltia, i també participa en la formació de professionals sanitaris i en la investigació.

Els hospitals cobreixen, a l'àmbit general de l'assistència sanitària, l'atenció més especialitzada dels pacients. Les seves funcions són fonamentalment les d'assistència –d'ingrés i ambulatoria–, docència i investigació. El Reial decret 1277/2003, pel qual s'estableixen les bases generals sobre l'autorització de centres, serveis i establiments sanitaris, els classifica segons siguin de titularitat pública o privada (BOE núm. 254, de 23 d'octubre de 2003) i segons la seva finalitat principal.

Les competències en salut corresponen a cada comunitat autònoma des del traspàs de les funcions i els serveis, que fins aleshores assumia l'Administració General de l'Estat. La primera comunitat autònoma en absorbir les competències de l'INSALUD va ser Catalunya l'any 1981, mentre que a les Illes Balears el traspàs es va fer a finals de l'any 2001 mitjançant el Reial decret 1478/2001, de 27 de desembre.

Paral·lelament, amb l'acord de política fiscal i financera es va crear un nou model de finançament basat en la vocació de permanència a llarg termini<sup>3</sup>.

Els recursos sanitaris a les Illes Balears presenten característiques diferenciades respecte a la resta de comunitats autònomes pel que fa al nombre de treballadors de l'assistència hospitalària –que contrasta amb els de l'atenció primària–, a la tipologia, la gran-

dària i la dotació tecnològica dels hospitals, i als canvis en la dotació de professionals experimentats durant la darrera dècada.

En aquest context, els objectius d'aquest treball són els de caracteritzar i descriure el sistema balear des del punt de vista dels recursos que disposa, tot destacant les seves singularitats, tenint en compte tant l'atenció primària com l'atenció hospitalària –amb els dos sectors que coexisteixen en aquest sistema (públic i privat) – i observar la seva evolució al llarg del període 1999-2009.

## II. Els recursos de l'atenció primària

Els centres d'atenció primària són eminentment públics. A les Illes Balears, l'any 2009 la xarxa pública va constar de 57 equips d'atenció primària que treballen a 57 centres de salut i a 103 unitats bàsiques de salut (UBS), 6 serveis d'urgències (SUAP) i 33 punts d'atenció continuada (PAC). L'atenció primària pública és la porta d'entrada als serveis sanitaris públics. Els metges de família, amb la infermera, resolen la majoria de problemes de salut, deriven els casos més complexos a l'hospital, tot coordinant l'atenció al llarg de la vida dels pacients. Per la seva banda, la xarxa privada té una organització diferent, ja que l'assegurat accedeix als especialistes sense passar per la porta d'entrada d'atenció primària. Aquest fet, entre d'altres, fa que l'atenció primària privada sigui escassa. A diferència del sistema hospitalari, a falta de fonts de dades en atenció primària privada dificulta l'anàlisi de la seva influència real.

Quan es compara el nombre de recursos per Comunitat Autònoma a partir de les dades del Ministeri de Salut i Política Social (MSiPS), s'observa com hi ha una elevada dispersió pel que fa al nombre de centres de salut i unitats bàsiques de salut entre comunitats autònomes. Segons les dades sobre els recursos estructurals de l'atenció primària, en els nuclis més disseminats, amb desigualtats territorials pròpies de la seva geografia, hi ha més unitats bàsiques per habitant però d'una dimensió més petita<sup>4</sup>.

	Illes Balears	Mallorca	Menorca	Eivissa-Formentera
<b>RECURSOS MATERIALS</b>				
Centres de salut (EAP)	57	45	5	7
Consultoris (UBS)	103	86	7	10
Serveis d'urgències (SUAP)	6	4	2	0
Punts d'atenció continuada (PAC)	33	27	2	4

Figura 1. Infraestructures de l'atenció primària a les Illes Balears. Any 2009

Font: Ib.Salut

Així doncs, el nombre de zones bàsiques de salut d'una regió no es correspon proporcionalment amb la seva població i, per tant, no és un bon indicador per mesurar les desigualtats sanitàries derivades dels recursos disponibles.

Segons dades del Ministeri de Salut i Política Social (MSiPS), les Illes Balears disposaren l'any 2008 de 52 centres de salut i 98,2 unitats bàsiques de salut per cada milió d'habitants. El nombre d'infraestructures per càpita va ser inferior a la mitjana de l'Estat, que va ser d'un total de 63,9 centres i 223,8 unitats bàsiques. Tot i això, si el nombre d'infraestructures es relativitza per l'extensió de cada un dels territoris, s'observa com les Illes Balears presenten 1,1 centres de salut i 2,1 unitats bàsiques de salut per cada 100 km<sup>2</sup>, ràtios superiors als registres del conjunt de l'Estat que presenten el 0,6 i el 2, respectivament.

Al mateix temps, s'ha de comentar que pel que fa als equips de suport d'atenció primària –comares, odontòlegs, treballadors socials i fisioterapeutes– les dades no reflecteixen específicament els professionals dedicats a l'assistència en atenció primària, atès que en els serveis de salut d'algunes comunitats autònomes es consideren com a integrants dels equips d'atenció primària i en altres, com a suport a diversos centres o zones bàsiques de salut.

Excloent els professionals esmentats, que per la seva heterogeneïtat respecte de la vinculació amb els equips d'atenció primària no és possible fer una comparació entre comunitats autònomes, les Illes Balears varen disposar de 1.479 treballadors, segons les dades del MSiPS de l'any 2008. El 33,1 % són metges de família, el 8,7 % són metges pediatres, el 35,8 % són infermeres, el 18,6 % són tècnics auxiliars de

cures en infermeria i la resta és personal no sanitari. El nombre de persones que treballen a l'atenció primària a les Illes Balears, segons el MSPS, és d'1,40 per cada 1.000 habitants i es constitueix com la comunitat autònoma amb menys professionals per habitant a l'atenció primària de tot l'Estat, on aquesta ràtio l'any 2008 se situà a l'1,78. De fet, la despesa sanitària en atenció primària a les Illes Balears és un 16 % inferior a la mitjana espanyola<sup>5</sup>.

Per contra, segons els indicadors del Ministeri, l'activitat als hospitals de les Balears és de les més elevades de l'Estat. A aquest fet s'afegeix el paper que juga la xarxa privada a les Illes Balears, que té una importància notable si atenem al nombrós col·lectiu de la població, més de 216.000 persones, que disposa d'assegurança privada<sup>6</sup>.

### III. Els recursos de l'atenció hospitalària

Els hospitals poden ser de titularitat privada i pública. La gestió dels hospitals de titularitat pública a Espanya pot prendre múltiples formes, bé mitjançant gestió directa, en què la prestació del servei es dur a terme a través de les estructures administratives pròpies –organismes públics, entitats públiques empresarials assimilables a fundacions públiques sanitàries, agències estatals, entre d'altres–, bé mitjançant gestió indirecta, que es caracteritza perquè la prestació del servei s'encomana a un empresari privat en virtut del corresponent contracte –modalitats de concessió o gestió interessada, entre d'altres–<sup>7</sup>. A més de la titularitat, els hospitals de les Illes Balears també es poden classificar segons la finalitat en hospitals generals, hospitals de salut mental i hospitals de mitjana i llarga estada, atenent el Reial decret 1277/2003 pel qual s'estableixen les bases generals sobre l'autorització de centres, serveis i establiments sanitaris. La normativa actual defineix els hospitals generals com a hospitals destinats a l'atenció de pacients afectats de patologia aguda, els hospitals de salut mental com a hospitals destinats a proporcionar diagnòstic, tractament i seguiment de pacients amb malalties mentals, i els hospitals de mitjana i llarga estada com a hospitals destinats a l'atenció de pacients que precisen cures sanitàries, en general de més baixa complexitat, per a processos crònics o per a pacients amb grau de mobilitat reduïda. A la figura 3, atenent a la classificació esmentada, se sintetitza l'estructura d'aquests tipus d'hospitals segons la dotació de recursos, de feina (metges, infermeres, personal no sanitari) i de capital (nombre de llits, tecnologia).

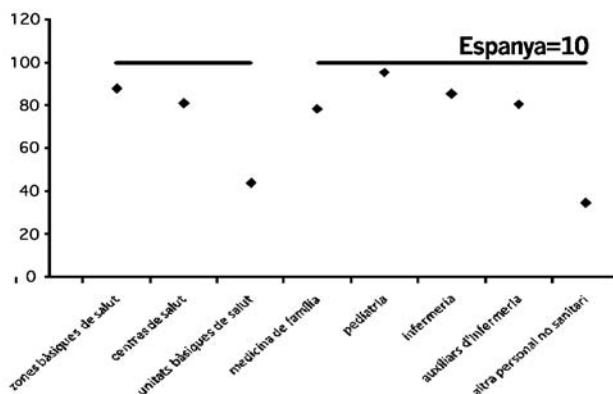


Figura 2. Recursos de l'atenció primària a les Illes Balears en relació a Espanya. Any 2008

Font: Elaboració pròpia a partir del Ministeri de Salut i Política Social

Tipus		Llits			Hospitalització		Activitat quirúrgica		Activitat Ambulatoria						
Hospital	FUNCIONANTS	INSTAL·LATS	I-F	TIPUS hos	LLITS funcionants	ingressos / altes	estades	estada mitjana	I Quirúrgiques programades (% d'ambulatories)	I Quirúrgiques Urgents	Parts (% cessàrees)	1rs Consultes/ successives	Urgències (% ingressos per aquesta via)		
Públics	HOSPITAL SON DURETA	745	810	65	G										
	HOSPITAL MATEU ORRILA	142	142	0	G										
	HOSPITAL PINÇA	155	158	3	G										
	HOSPITAL CAN MISSIS	175	181	6	G	1959	76.070	524.757	6,9	49.034 (57% amb)	10.884 (amb 11%)	8.621 (20%)	409.861/870.749	461.821	
	HOSPITAL DE MANACOR	228	231	3	G										
	HOSPITAL SON LLATZER	377	426	49	G										
	HOSPITAL DE FORMENTERA	12	12	0	G										
	HOSPITAL JOAN MARCH	102	108	6	ML								932/ 3.485		
	HOSPITAL GENERAL DE MALLORCA	72	75	3	ML	154	2.192	52.282	23,9						
	HOSPITAL PSIQUIÀTRIC	156	171	0	SM	157	56/71	53.383							
	RESIDÈNCIA ASSISTIDA CAS SERRAS****	152	166	14	L										
	Mitj llarga Est 4	2316	2480	149											
	Privats	amb ànim de lucre	FUNCIONANTS	INSTAL·LATS											
USP CLÍNICA PALMA PLANAS			123	174	51	G									
SANITARIA BALEAR, S.A.			193	194	1	G									
POLICLINICA MIRAMAR			191	215	24	G									
POLICLINICA VERGE DE GRACIA, S.A.			25	25	0	G									
HOSPITAL GENERAL DE MURÓ, S.L.			44	84	40	G	822	63.013	202.672	3,2	41.066 (27,7%)	1479	3.353 (32%)	265.442/328.686	324.822
POLICLINICA NOSTRA SENYORA DEL ROSARI, S.A.			80	82	2	G									
SERVEIS INTEGRALS DE SANITAT, S.L. (JUANEDA)			76	109	33	G									
GESTIÓ HOSPITAL BALEAR, S.L. CLÍNICA FERNÁNDEZ			90	95	5	G									
CLÍNICA MENORCA, S.L.***			31	31	0	G									
HOSPITAL PALACORDIA***			32	32	0	G									
MOTVA BALEAR			29	40	11	M	29	1.544	4.077	2,6	1.151	87	0	17.667 / 26.581	12.597 (31%)
HOSPITAL DE MALLORCA			150	150	0	MQ	192	4.227	65.687	15,5	10.205	0	0	49.984 / 36.002	0
HOSPITAL DE MALLORCA	42	78	36	MQ											
Total		1108	1309	201		3.424	148.482	926.442	6,2	100.572	12.132	12.454	719.978/1.248.500	788.046	

Figura 3. Els recursos materials de l'atenció hospitalària. Any 2009

Font: Elaboració pròpia a partir del SIESCRI



Les fonts de dades utilitzades per descriure el sistema hospitalari balear són el SIESCRI (Sistema d'Estadística d'Establiments Sanitaris amb Règim d'Internat) i el Catàleg Nacional d'Hospitals (CNH), ambdues publicades pel Ministeri de Sanitat i Política Social amb dades compreses entre 1999 i 2008. Aquesta informació d'àmbit estatal recull dades de tots els centres sanitaris, públics o privats, que presenten assistència en règim d'internat, i que també inclouen activitat ambulatoria realitzada a l'hospital i en els centres especialitzats dependents del mateix hospital.

La informació que proporciona el gran nombre de variables que conté el SIESCRI, al voltant d'un miler, permet conèixer amb detall els recursos humans i materials, l'activitat assistencial i les principals magnituds econòmiques i financeres dels 22 centres hospitalaris que existeixen a les Illes Balears. Actualment, s'està treballant amb la reforma del SIESCRI per adaptar-lo als canvis que es produeixen en el sector sanitari en general i a l'àrea de l'atenció especialitzada en particular.

### Hospitals i llits instal·lats

A la part superior del quadre 1 es troben els 7 hospitals de titularitat pública classificats com a generals, que conformen el gruix del Servei de Salut de les Illes Balears (IB-Salut). A l'illa de Mallorca es concentren 4 hospitals públics d'aguts, els dos més grans situats a la ciutat de Palma –Son Dureta i Son Llätzer– i a l'espera de la inauguració del nou Hospital de Son Espases. Menorca, Eivissa i Formentera disposen d'un hospital per a cada illa.

L'altre subgrup d'hospitals públics el constitueixen els hospitals de mitjana i llarga estada, juntament amb l'únic hospital de salut mental. Tots aquests hospitals es troben ubicats a Mallorca, excepte l'Hospital Residència Cas Serres, a Eivissa, que funcionalment és una residència geriàtrica, tot i que està classificat com un hospital al CNH.

Per una banda, la part inferior del quadre la integren els hospitals de titularitat privada, amb i sense lucre, que resulten ser més nombrosos que els públics (12 de privats per 10 de públics) però de menor dimensió global i concentrats sobretot a Palma. Segons la seva finalitat, seguint la mateixa classificació ministerial, es divideixen en hospitals amb ànim de lucre i sense ànim de lucre, encara que aquesta distinció pot ser

difusa. De tota manera, els hospitals sense afany de lucre són d'ús majoritàriament públic gràcies als concerts.

Per altra banda, pel que fa al parc de llits instal·lats, a les Balears n'hi va haver 3.424 al llarg de 2008, dels quals el 51,7 % varen correspondre a hospitals generals públics; el 4,8 %, a hospitals de mitjana i llarga estada; el 4,3 %, a l'hospital psiquiàtric; el 27,5 %, a hospitals privats amb ànim de lucre i el 7,1 %, a hospitals privats sense ànim de lucre, aquests últims s'han de comptabilitzar en part com a d'ús públic fruit dels concerts establerts. Així, els hospitals generals d'aguts conformen la gran majoria de la infraestructura de l'assistència en atenció especialitzada.

Comparant les dades de les Illes Balears respecte d'Espanya, s'observa com al conjunt de l'Estat es disposa de 17 hospitals per a cada milió d'habitants, mentre que a les Balears se'n disposa de 21,4.

Ara bé, existeixen altres diferències significatives entre Espanya i les Illes Balears pel que fa a la tipologia dels hospitals. Així, a les Illes Balears, segons les fonts oficials, no hi ha hospitals de mitjana i llarga estada privats i, en canvi, hi ha un percentatge elevat d'hospitals d'aguts que són de titularitat privada, com es pot observar a la figura 4.

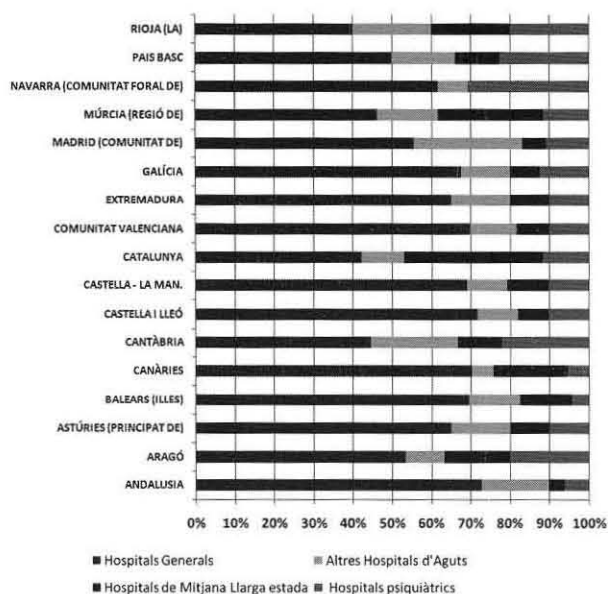


Figura 4. Tipologia dels hospitals per comunitats autònomes

Font: Elaboració pròpia a partir del Ministeri de Salut i Política Social

Nota: A les Illes Balears s'inclou la Residència Cas Serres d'Eivissa com a hospital de mitjana i llarga estada

Per contra, a Catalunya, on per cada 1.000 habitants hi ha 4 llits, 2 dels quals són per atendre malalts d'aguts i 2 per atendre malalts de mitjana i llarga estada o de salut mental<sup>8</sup>.

Aquesta manca de recursos d'hospitalització de mitjana i llarga estada s'agreuja pel fet que a les Balears hi ha un nombre escàs de residències geriàtriques, ocupades per gent gran amb pluripatologia i amb una dependència elevada.

Segons l'estudi "Datos globales sobre centros y plazas residenciales", referit al mes de gener de 2009, l'índex de cobertura de les places als centres residencials de les Illes Balears és també inferior a la mitjana estatal (3,26 per 4,31 a Espanya), i les Illes són la comunitat autònoma amb menys nombre de places residencials per a persones dependents de tot l'Estat.

El perfil dels pacients que a la resta de l'Estat són atesos als hospitals de mitjana i llarga estada, a les Illes Balears són atesos una part als hospitals de mitjana i llarga estada públics i una altra part, als hospitals generals públics, probablement, a causa de la manca de capacitat d'aquells hospitals a les Illes.

De manera global, la capacitat d'allotjament del conjunt d'hospitals, mesurada a partir del nombre de llits instal·lats, comparativament, és pròxima a la mitjana espanyola (3,7 a les Balears per 3,5 a Espanya). De fet, pel que fa a la capacitat d'allotjament, les Balears disposen dels hospitals amb unes de les dimensions mitjanes més reduïdes de tot l'Estat. Hi ha una mitjana de 157 llits per hospital quan el conjunt de l'Estat és de 208. Aquest fet pot tenir relació amb la dispersió geogràfica de la comunitat autònoma, encara que no es pot atribuir exclusivament a aquesta circumstància, ja que hi ha regions com Catalunya, amb una alta concentració urbana, on majoritàriament la dimensió dels hospitals és reduïda.

En aquest sentit, la grandària dels hospitals també està relacionada amb la titularitat de l'establiment, segons sigui públic o privat. Així, al conjunt de l'Estat, els hospitals públics tenen triple capacitat que els privats i a les Balears, poc més del doble.

Així doncs, l'escenari del sistema sanitari balear es diferencia de la resta de comunitats autònomes per disposar de més unitats hospitalàries però de més petites dimensions que la mitjana estatal, per l'alta presència d'hospitals de titularitat privada i per la manca relativa d'hospitals de mitjana i llarga estada.

## L'equipament tecnològic

Els hospitals de les Illes Balears estan més ben equipats tecnològicament que la mitjana de l'Estat, com s'observa a la gràfica 7. En aquesta gràfica també es mostra la distribució entre hospitals públics i privats. Als hospitals de titularitat privada hi destaca una concentració més alta d'equips de litotricia renal, de sales d'hemodinàmica, d'equips de ressonància magnètica i la única PET de les Illes. En canvi, a la xarxa hospitalària pública s'hi ubica la única bomba de cobalt de què es disposa a la comunitat autònoma i la gran majoria de sales d'hemodiàlisi i d'incubadores.

Una altra singularitat del model assistencial balear és l'alta presència de tecnologia a la xarxa privada, que té la seva translació en termes de comparació territorial en el fet que a les Illes Balears hi ha més dotació d'alta tecnologia per milió d'habitants que a la resta d'Espanya.

## Professionals

Obtenir una xifra exacta sobre el nombre de professionals que al llarg de l'any han fet feina a la sanitat especialitzada és una tasca difícil, a causa de les dimensions i la diversitat de gerències i centres del sistema. A més, s'han de tenir en compte els factors que poden alterar les xifres de treballadors, com les rotacions, les substitucions, les altes i baixes, etc.

Si s'atenen les dades declarades pels distints hospitals i recollides al SIESCRI fins al 31 de desembre de 2008, el nombre de persones que treballen al sistema hospitalari balear és de 15.415. El nombre de metges contractats assoleix gairebé els 2.000 i els col·labora-

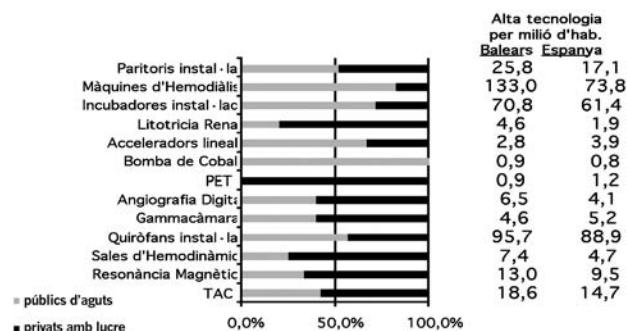


Figura 5. Equipament tecnològic dels hospitals públics en relació als hospitals privats a les Illes Balears  
Font: Elaboració pròpia a partir del SIESCRI

dors superen el miler. El col·lectiu més nombrós és el personal d'infermeria i tècnics auxiliars de cures en infermeria, amb més de 8.400 treballadors. El personal no sanitari el constitueixen poc més de 3.600 professionals. Aproximadament, el 36 % del personal s'ubica a la xarxa privada. L'estructura entre ambdós sistemes -públic i privat- és ben diferent. Així, als centres hospitalaris de l'Ib-Salut un 15,8 % dels professionals són metges; un 30,7 %, infermers; un 29 % es classifiquen com a ajudants sanitaris -bàsicament tècnics de cures-; un 22,7 %, personal no sanitari, propi o vinculat; i la resta constitueixen altres professionals, com els farmacèutics.

Mentrestant, a la xarxa privada un 33,4 % dels professionals que hi treballen són metges i un 21,7 %, infermers. Tot i això, cal tenir en compte que la relació laboral i el tipus de dedicació del col·lectiu mèdic entre el sector públic i el sector privat és ben diferent. Així, el 94,9 % dels metges del sector públic treballen en jornada completa i tan sols el 15,9 % en el sector privat, mentre que de metges col·laboradors habituals en el sector públic tan sols n'hi ha l'1,8 % i el 76,2 % en el privat. D'aquí es pot deduir que la majoria de metges que treballen en el sector privat també estan ocupats en jornada completa al sector públic.

Per serveis, el més nombrós és el de medicina interna (22,9 %), el de cirurgia (15,9 %) i el servei d'urgències (12,3 %), mentre que el 20,5 % dels metges treballa als serveis centrals (laboratoris, radiologia...). Segons la titularitat dels serveis, la divergència més notable és la del personal mèdic destinat a serveis

centrals (laboratoris, radiologia, ...), ja que als centres de titularitat pública un 19,8 % treballen a la central, mentre que a la privada tan sols ho fan un 7,4 %.

Amb tot, segons les dades del SIESCRI, les Illes Balears és la comunitat autònoma de tot l'Estat amb més professionals per habitant en el sistema hospitalari. Així, al sector hospitalari és la primera comunitat autònoma tant en nombre de personal d'infermeria com en nombre de tècnics auxiliars de cures en relació al nombre de llits, amb més d'un infermer i més d'un tècnic auxiliar de cures per cada llit. En relació al nombre d'habitants, les Illes Balears també destaquen respecte a la resta de comunitats autònomes, ja que és la tercera comunitat en nombre de personal d'infermeria, amb 3,72 per cada 1.000 habitants, i la segona en nombre de tècnics de cures, 3,27 per cada 1.000 habitants.

El 2008, hi va haver 1,86 metges per cada 1.000 habitants, la sisena comunitat autònoma on hi va haver més metges en relació amb la població; mentre que a la resta de l'Estat en disposaren d'1,76 per cada 1.000 habitants.

Les dades de col·legiació són molt diferents a les dades relatives de professionals treballadors. Així, tant el nombre de metges col·legiats com el nombre d'infermers col·legiats és menor a la mitjana de l'Estat. S'ha de tenir en compte que les dades de l'estadística sobre professionals sanitaris col·legiats que publica l'INE fan referència a la província de col·legiació, no a la província on treballen, i també s'inclouen independentment de la situació laboral, si

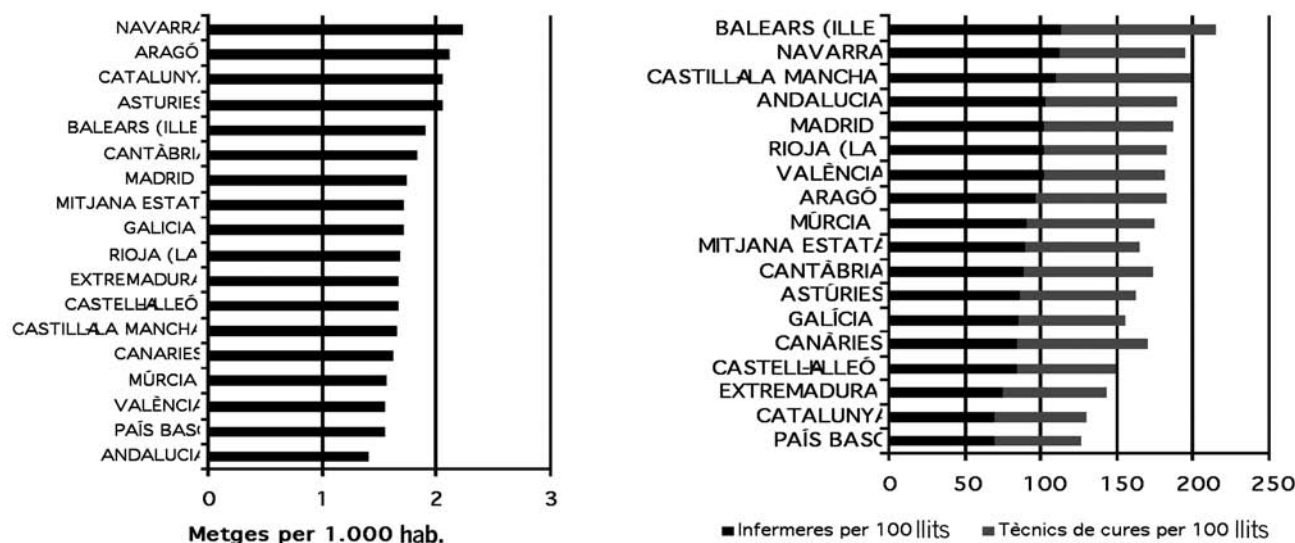


Figura 6. Metges per cada 1.000 hab. i infermeres i tècnics de cures per cada 100 llits

Font: Elaboració pròpia a partir del SIESCRI

estan jubilats, en exercici o treballant.

#### **IV. Evolució dels recursos en atenció primària i hospitalària**

Els recursos de l'atenció primària han experimentat un ascens generalitzat durant la darrera dècada a les Illes Balears, sobretot pel que fa al nombre d'empleats.

El nombre de treballadors en el darrer decenni a l'atenció primària han augmentat al voltant d'un 40%, per damunt del creixement demogràfic que va ser del 33,3%. El col·lectiu on s'ha experimentat un creixement més considerable ha estat en els tècnics auxiliars de cures en infermeria, en augmentar un 70% respecte fa 10 anys. Per la seva banda, el col·lectiu més nombrós, constituït per metges i infermers, ha ascendit durant aquest període un 33%.

Pel que fa a les infraestructures, el nombre de centres de salut han experimentat un augment de més del 20% respecte a l'any 1999. També s'han obert nous SUAP i PAC, mentre que el nombre d'unitats bàsiques de salut s'ha estancat durant la darrera dècada, ja que pràcticament el desplegament territorials dels serveis estava acomplert.

Quant a l'evolució dels recursos hospitalaris, durant el període 1999 fins al 2008, s'han experimentat notables canvis, el més important dels quals ha estat el creixement del sector públic, no tant en detriment del sector privat sinó a conseqüència del fort augment del volum de població que necessita ser atesa per aquest tipus de servei.

En primer lloc, pel que fa al nombre d'hospitals, hi ha hagut un increment dels centres de titularitat pública, mentre que s'ha observat una disminució dels de titularitat privada, de manera que l'any 2008 el nombre d'hospitals gairebé no ha variat respecte l'any 1999. En total són 22.

Els hospitals públics d'aguts a les Balears han passat dels 9 que hi havia l'any 1999 als 11 del 2008, per l'obertura de l'hospital de Son Llàtzer, Inca i Formentera, i el tancament de l'hospital Militar. A Menorca, l'hospital Mateu Orfila va substituir l'hospital Monte Toro. Cal tenir en compte que va ser especialment a partir de l'any 2007 quan l'oferta pública hospitalària es va ampliar.

Per contra, els hospitals privats amb ànim de lucre han passat d'11 de l'any 1999 als 8 del 2008 pel tan-

cament de l'Euroclínic Son Verí, l'Hospital d'Alcúdia i la Clínica Menorca. L'any 2009 ha tancat la Clínica Bellver, antiga Femenies i, en aquest mateix any hi ha els mateixos 3 hospitals privats sense ànim de lucre que hi havia el 1999.

L'augment de centres hospitalaris públics durant els darrers anys a les Balears pot ser un dels factors, associat a la crisi econòmica, que ha fet descendir actualment la proporció de població amb assegurament privat, tot i que encara es manté com una de les comunitats autònomes amb més proporció d'assegurats amb doble cobertura.

A les Balears, els hospitals privats podrien haver actuat, en bona part, com a substitutius de la manca de dotació en infraestructura pública que hi havia en el passat, que dificultava l'accessibilitat al sistema, sobretot si atenem a la major demanda derivada de la població no permanent que suporta el territori insular. Mentrestant, els hospitals privats de les comunitats autònomes de la resta de l'Estat proveeixen uns clients amb un perfil diferent, amb una alta proporció de pacients de mitjana i llarga estada i de salut mental.

Paral·lelament, la grandària dels hospitals públics, mesurada a partir dels llits disponibles, ha augmentat un 3,7% durant la darrera dècada, mentre que els dels hospitals privats ha disminuït un 3,9%.

En termes per càpita, però, la disminució de llits s'ha donat tant al sistema hospitalari públic, en passar dels 2,8 llits per cada 1.000 habitants l'any 1999 als 2,2 de 2008, com en el sistema hospitalari privat, amb una reducció de l'1,4 llits per cada 1.000 habitants a 1 llit per cada 1.000 habitants en aquests mateixos anys.

De fet, hi ha hagut un canvi de paradigma en la gestió dels pacients durant la darrera dècada, que s'ha còpsat no només a les Illes Balears, sinó també a la resta del territori espanyol, com ho mostren els registres de llits per habitant públics i privats del conjunt de l'Estat (2,5 i 1,2 l'any 1999 per 2,2 i 0,9 l'any 2007, respectivament). Així, mentre que a finals de la dècada dels 90 el sistema hospitalari es basava en la cura del pacient més aviat a l'hospital, és a dir, en intensificar el nombre d'estades i ingressos, deu anys més tard només s'ingressen els pacients la situació dels quals ho fa estrictament necessari i es tendeix cada vegada més cap a la utilització de les consultes externes i ambulatorització.



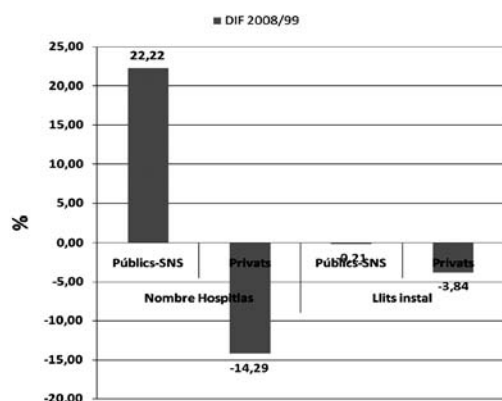


Figura 7. Evolució dels hospitals i els llits, privats i públics, a les Illes Balears. Període 1999-2008

Font: Elaboració pròpia a partir del SIESCRI.

Taxes de creixement en percentatge

Pel que fa a la dotació d'alta tecnologia, tant els centres públics com els centres privats n'han augmentat el nombre d'unitats entre 1999 i 2008, tret pel que fa als equips de litotrícia renal i la bomba de cobalt en els públics, com pel que fa als equips de gammacàmera als privats.

Això no obstant el canvi més substancial ha estat en el volum de la plantilla. De fet, les comunitats autònomes que reberen les transferències sanitàries a 2002, com les Illes Balears, varen dur a terme importants plans d'inversió que varen anar aparellats de notables increments de plantilla<sup>9</sup>. De fet, durant el període 1999-2007, el creixement del nombre de personal a l'atenció hospitalària a les Illes Balears va ser el més gran de totes les comunitats autònomes, amb un augment mitjà anual del 6%, mentre que el conjunt de l'Estat s'incrementà a un ritme del 2,7% anual.

Entre 1999 i 2008 s'ha passat de 8.972 treballadors als 15.108, un 68,4% més. Aquest increment s'explica fonamentalment pel doblement del nombre d'efectius ubicat als hospitals públics d'aguts, però també per l'augment en els hospitals privats amb ànim de lucre i sense ànim de lucre, del 45,4% i del 34,6% respectivament, mentre que el personal als hospitals de mitjana i llarga estada públics pràcticament no ha crescut durant aquests anys.

Sens dubte, el creixement demogràfic -el més alt de les comunitats autònomes-, l'obertura de nous hospitals públics – 3 en total- i l'increment en la utilització dels recursos per persona, són elements que expliquen la intensitat de l'augment del nombre de professionals del sector de la salut.

Per categories, el nombre de metges contractats ha augmentat un 83,6% durant el període considerat, passant dels poc més del mil·lenar de metges el 1999 a assolir gairebé els dos mil el 2008. El grup més nombros d'aquest col·lectiu ubicat als hospitals públics d'aguts, on s'hi concentren el 79% dels metges contractats, s'ha duplicat. El creixement ha estat també notable als hospitals privats amb ànim de lucre, amb un augment del 93,3%, mentre que els privats sense ànim de lucre s'ha xifrat del 19,4%. Mentrestant, en els hospitals de mitjana i llarga estada públics el nombre de metges contractats ha descendit, a causa de la reconversió progressiva de l'hospital General (antigament d'aguts) en hospitals de mitjana i llarga estada i el traspàs de facultatius cap a hospitals d'aguts (bàsicament Son Llàtzer).

Pel que fa al grup de metges catalogats com a col·laboradors ha crescut un 15,8%. Això no obstant, la proporció de metges col·laboradors ha disminuït notablement en relació al volum global de metges, ja que durant la darrera dècada en el sistema privat s'ha tendit a incorporar metges en plantilla -gairebé han duplicat els seus efectius- més que no pas impulsar els col·laboradors. Pel que fa a les infermeres i a les ajudants d'infermeria també han augmentat considerablement (78,2% i un 84% respectivament).

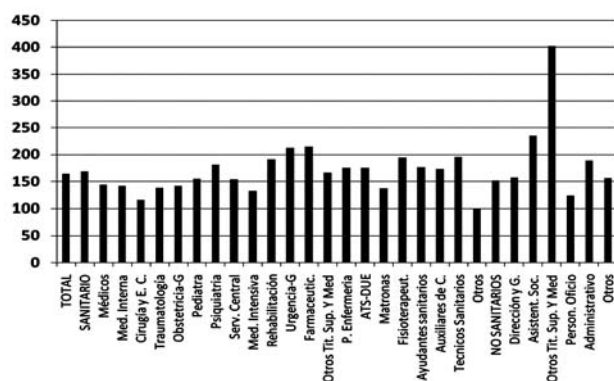
Els increments més acusats també s'han donat als hospitals públics d'aguts que han més que doblat el seu nombre d'efectius.

Per últim, el personal no sanitari ha experimentat increments, però no tan notables com el personal sanitari. L'augment del 70,7% als hospitals públics d'aguts ha impulsat l'ascens global d'aquest col·lectiu, que ha estat del 57%.

A la gràfica 7, s'ofereix el creixement del personal per tipus serveis. El que destaca més és el creixement de la categoria d'altres titulats superiors i mitjans, probablement molts d'ells professionals vinculats a donar suport als sistemes d'informació, que ha multiplicat per 5 el nombre de treballadors.

## V. Conclusions

S'ha descrit la dotació de recursos que disposa la sanitat a les Illes Balears, tant els d'atenció primària com els d'atenció hospitalària, de titularitat pública com de titularitat privada, i la seva evolució al llarg del període 1999-2009.



*Figura 8. Creixement del nombre de professionals per categories a les Illes Balears. Període 1999-2007*

Font: Elaboració pròpia a partir del SIESCRI.

*Taxes de creixement en percentatge*

Les dades mostren com les Illes Balears es configuren com una regió singular, pel fet que disposen d'una àmplia xarxa hospitalària pública i privada, altament dotada tecnològicament – de les més altes de l'Estat-, que complementa les funcions que clàssicament s'atribueixen a l'atenció primària.

Així, el nombre de treballadors de l'atenció hospitalària l'any 2008 és un dels més elevats de l'Estat i, per contra, l'atenció primària compta amb el nombre més reduït. Les Illes Balears disposen de més hospitals que la mitjana de l'Estat, bàsicament dedicats a patologia aguda tan pública com privada. La tipologia dels hospitals també és diferent, amb un notable nombre d'hospitals d'aguts, tant públics com privats, i la no existència d'hospitals de mitjana i llarga estada a la xarxa privada.

L'evolució dels recursos durant la darrera dècada s'ha caracteritzat pel notable creixement del sector públic a l'atenció hospitalària d'aguts. S'han obert quatre hospitals públics d'aguts de nova planta, un d'aquests substitució de l'antic hospital, s'ha incrementat la dotació d'alta tecnologia i el personal en el conjunt d'hospitals públics d'aguts s'ha duplicat durant el període 1999-2008.

Paral·lelament, al llarg d'aquest període, s'han tan-  
cat tres hospitals privats amb ànim de lucre, tot i que  
s'ha experimentat un increment notable del nombre  
de professionals contractats, mentre que els hospitals  
classificats com a mitjana i llarga estada han dismi-  
nuït el nombre de treballadors.

Pel que fa a l'atenció primària, ha augmentat els seus professionals amb un ritme semblant al del crei-

xement demogràfic, lluny dels intensos increments experimentats al sector hospitalari públic d'aguts.

Durant aquests anys, la innovació tecnològica i organitzativa ha contribuït a induir un canvi de paradigma en la gestió dels hospitals, tot tendint cada vegada més cap a la utilització de les consultes externes i ambulatorització en detriment del nombre d'estades i, per tant, en nombre de llits funcionant.

## Bibliografía

- 1 Nuestros Orígenes. Ministeri de Sanitat i Política Social, 2010. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. Disponible a URL: <http://www.ingesa.msc.es/organizacion/origenes/home.htm>
- 2 Sistema Nacional de Salud de España 2010 [monografía a Internet]. Madrid. Ministeri de Sanitat i Política Social. Instituto de Información Sanitaria. Disponible a: <http://www.mspes.es/organizacion/sns/librosSNS.htm>.
- 3 Moranta Mulet FJ. Financiación de la Sanidad Pública Balear. Medicina Balear 2008; Vol. 23 (1): 11-16.
- 4 Navarro López V, i Martín-Zurro A.; Coords. La Atención Primaria de Salud en España y sus comunidades autónomas. Universitat Pompeu Fabra. Editora: Concepció Violán Fors. Barcelona. Semfyc ediciones, 2009.
- 5 Presupuestos iniciales para sanidad de las Comunidades Autónomas, la Administración Central y la Seguridad Social (2007-2010). Ministerio de Sanidad y Política Social. Secretaría General de Sanidad y Subdirección General de Análisis Económico y Fondo de Cohesión. Disponible a: <http://www.mspes.es.htm>.
- 6 Mateu Sbert J, Vicens Gómez JM i Llobera Cànaves J. Singularitats i determinants de l'assistència sanitària a les Illes Balears. Medicina Balear 2010; Vol. 25 (2): 41-48.
- 7 Menéndez Rexach A. La gestión indirecta de la asistencia sanitaria pública. Reflexiones en torno al debate sobre la privatización de la sanidad. Rev Adm Sanit. 2008;6(2):269-296.
- 8 Central de Resultats Catalunya. Primer Informe Juliol de 2010. 1ª edició: Barcelona, juliol 2010. Servei Català de la Salut/ Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
- 9 González López-Valcárcel, B i Barber Pérez, P. Coordinación sanitaria. Recursos humanos del sistema sanitario. Rev Adm Sanit. 2008;6(1):63-68.

## Ámbito de aplicación actual de los indicadores de salud ambiental

G. Montesino Peña<sup>1</sup>, M. A. Capó Martí<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> J. Anadón Baselga<sup>1</sup>

1- Dpto. Toxicología y Legislación Sanitaria. Fac. Medicina. UCM

2- Dpto. Toxicología y Farmacología. Fac. Veterinaria. UCM

### Resumen

Se analizan las políticas tanto de la Unión Europea como de la Organización Mundial de la Salud con el objetivo de establecer indicadores de corrección de contaminación. La salud ambiental basa sus directrices en la prevención de las enfermedades y en la creación de entornos saludables, tomando como referencia los riesgos y efectos sobre la salud humana. Estos factores representan, el medio que habita, donde trabaja, los cambios naturales o artificiales que ese lugar manifiesta y la contaminación producida por el mismo ser humano a ese medio. Con el objetivo de reducir ese impacto, se han desarrollado políticas ambientales, que permitan incrementar la inversión para el desarrollo de la salud, consolidar y expandir las políticas de colaboración entre países, para consolidar una infraestructura que permita mejorar la salud y establecer responsabilidades públicas.

**Palabras clave:** Salud ambiental, indicadores ambientales, legislación sanitaria, estrategias sanitarias.

### Abstract

The policies are analyzed both of the European Union and of the World Health Organization by the aim to establish indicators for correction of pollution. Environmental Health bases its guidelines on preventing disease and creating health-supportive environments. It concerned with the risks and effects on human health represent the means living and where you work, natural or artificial changes to the site represents and pollution caused by human beings themselves to that medium. In order to reduce this impact, environmental policies have been developed, which increase investment for health development, consolidating and expanding cooperation policies between countries to build an infrastructure to improve public health and establish public responsibilities.

**Keywords:** Environmental health, environmental indicators, legislation health, health strategy.

### Ámbito internacional

Tres han sido las grandes sucesivas conferencias mundiales sobre promoción de la salud:

- La Carta de Ottawa.
- La Carta de Bangkok.
- La Declaración de Yakarta.

Todas ellas establecen condiciones y requisitos para la salud como: la paz, la educación, la vivienda, la alimentación, la renta, un ecosistema estable, la justicia social y la equidad. Cualquier mejora de la salud ha de basarse necesariamente en estos requisitos.

#### La Carta de Ottawa<sup>1</sup>

En la primera Conferencia Internacional de la Salud que se celebró el 21 de noviembre de 1986 en

Ottawa, Canadá, se emitió una Carta donde se establecieron cinco estrategias esenciales para conseguir:

- Construir una política pública saludable.
- Crear entornos que apoyen la salud.
- Fortalecer la acción comunitaria.
- Desarrollar habilidades personales.
- Reorientar los servicios de salud.

#### La Declaración de Yakarta<sup>3</sup>

En la Cuarta Conferencia Internacional sobre la Promoción de la Salud que se celebró del 21 al 25 de julio en Yakarta, Republica de Indonesia. Se establecieron cinco estrategias:

### *1. Promover la responsabilidad social para la salud*

Los responsables de la toma de decisiones deben estar firmemente comprometidos con la responsabilidad social. Tanto el sector público como el privado deberían promocionar la salud siguiendo políticas y prácticas que:

- Eviten dañar la salud de otros individuos,
- Protejan el ambiente y aseguren el uso sostenible de los recursos
- Restrinjan la producción y el comercio de sustancias y alimentos inherentemente nocivos, tal como el tabaco y las armas, así como las prácticas comerciales insanas
- Protejan al ciudadano y al individuo en el lugar de trabajo
- Incluyan la equidad en las evaluaciones del impacto de la salud como parte integral de la política de desarrollo.

### *2. Incrementar la inversión para el desarrollo de la salud*

En muchos países la inversión en salud es inadecuada y poco efectiva. Es necesario aumentar la inversión para el desarrollo de la salud y esto requiere un enfoque verdaderamente multisectorial, incluyendo recursos adicionales para educación, vivienda, así como para el sector salud. Una mayor inversión para la salud, y la reorientación de las inversiones existentes, ambas dentro y entre países podrían mejorar significativamente el progreso en el desarrollo humano, la salud y la calidad de vida.

Las inversiones en salud deberían reflejar las necesidades de ciertos grupos menos favorecidos como las mujeres, los niños, las personas mayores, las poblaciones indígenas, los pobres y los marginados.

### *3. Consolidar y expandir la colaboración para la salud*

La promoción de la salud requiere colaboración entre los diferentes sectores y a todos los niveles de la gestión de los asuntos públicos.

Ofrece mutuos beneficios para la salud por el hecho de compartir experiencias, herramientas y recursos.

Cada colaboración debe ser transparente, responsable, y estar basada en principios éticos aceptados, la comprensión mutua y el respeto.

### *4. Aumentar la capacidad comunitaria y el empoderamiento del individuo*

Con el objetivo de mejorar la capacidad de los individuos para actuar, y la capacidad de los grupos, organizaciones o comunidades para influir en la toma de decisiones sobre la salud.

Para mejorar la capacidad de las comunidades a la hora de la toma de decisiones se requiere, educación, práctica del liderazgo y exige un acceso real y constante al proceso que deberían apoyarse, tanto en la comunicación tradicional como en las herramientas que nos brindan las nuevas tecnologías, los recursos sociales y culturales.

### *5. Consolidar una infraestructura sólida para la promoción de la salud*

Para asegurar una infraestructura para la promoción de la salud, deben encontrarse nuevos mecanismos de financiación tanto local, nacional y globalmente. Éstos deberían desarrollar incentivos que permitan influir en las acciones de los gobiernos, organizaciones no gubernamentales, instituciones educativas y sector privado, y de esta manera asegurar que la movilización de recursos para la promoción de la salud sea maximizada.

Los escenarios para la salud, representan la organización básica de las infraestructuras requeridas para la promoción de la salud. Los nuevos desafíos para la salud significan que nuevas y diversas redes necesitan ser creadas para conseguir la colaboración intersectorial. Tales redes deberían proveer asistencia mutua dentro y entre países y facilitar intercambios de información para determinar qué estrategias son efectivas y en qué lugares.

Deberían documentarse las experiencias obtenidas en promoción de la salud a través de la investigación e informes de proyectos para mejorar la planificación, la implementación y la evaluación. Los países deberían desarrollar el medio ambiente político, legal, educativo, social y económico apropiado para apoyar la promoción de la salud.

Las **Naciones Unidas** reconocen que el disfrute del mayor grado posible de salud es uno de los derechos



fundamentales de todo ser humano, sin discriminación alguna. La promoción de la salud se basa en ese derecho humano fundamental y refleja un concepto positivo e incluyente de la salud como factor determinante de la calidad de vida, que abarca el bienestar mental.

La promoción de la salud consiste en capacitar a la gente para ejercer un mayor control sobre los determinantes de su salud y mejorar así ésta. Es una función central de la salud pública, que coadyuva a los esfuerzos invertidos para afrontar las enfermedades transmisibles, las no transmisibles y otras amenazas para la salud. Los factores que influyen de manera negativa son:

- Las desigualdades crecientes en los países.
- Las nuevas formas de consumo y comunicación.
- Las medidas de comercialización.
- Los cambios ambientales mundiales.
- La urbanización.

Para seguir avanzando en la aplicación de esas estrategias, todos los sectores y ámbitos deben actuar para:

- Abogar por la salud sobre la base de los derechos humanos y la solidaridad.
- Invertir en políticas, medidas e infraestructura sostenibles para abordar los factores determinantes de la salud.
- Crear capacidad para el desarrollo de políticas, el liderazgo, las prácticas de promoción de la salud, la transferencia de conocimientos y la investigación, y la alfabetización sanitaria
- Establecer normas reguladoras y leyes que garanticen un alto grado de protección frente a posibles daños y la igualdad de oportunidades para la salud y el bienestar de todas las personas
- Asociarse y establecer alianzas con organizaciones públicas, privadas, no gubernamentales e internacionales y con la sociedad civil para impulsar medidas sostenibles.

La **Organización Mundial de la Salud**, califica los

riesgos en tradicionales y modernos. Los riesgos tradicionales, son aquellos vinculados con la pobreza y el insuficiente desarrollo, a saber: no acceso a los servicios de abastecimiento de agua potable y alcantarillado, servicios de limpieza urbana, vivienda, contaminación dentro del domicilio por combustión de carbón o petróleo. Los riesgos modernos, son aquellos relacionados con el desarrollo pero que carecen de salvaguardas en cuanto a los peligros del ambiente para la salud; como la contaminación del agua, industria intensiva, agricultura intensiva, contaminación atmosférica vehicular e industrial, contaminación radiactiva, etc.

En los países desarrollados prácticamente son inexistentes los riesgos tradicionales y, por el contrario, los riesgos modernos son de una amplia diversidad; por el contrario, en los países en vías de desarrollo son altamente prevalentes los riesgos tradicionales y de moderados a altos los riesgos modernos. Por tanto, como muchos de los países en vías de desarrollo presentan ambos tipos de riesgo, se dice que se encuentran en una etapa de riesgo transicional.

La Organización Panamericana de la Salud, divide la problemática de salud ambiental en dos vertientes programáticas:

- En medios ambientales o saneamiento básico.
- En efectos a la salud o calidad ambiental.

Algunos de los factores ambientales que afectan a la salud son:

- El abastecimiento de agua potable y el saneamiento
- La vivienda y el hábitat
- La dieta
- La contaminación ambiental
- El empleo de productos químicos
- Los riesgos ocupacionales
- Accidentes y traumas en las carreteras
- La población y los modelos de asentamiento
- La pobreza y el subdesarrollo
- Incremento en el uso de los recursos
- Políticas macroeconómicas
- Tendencias transfronterizas y mundiales
- Para conseguir estos objetivos son necesarios:
- Legislación
- Sistemas de información

- Laboratorios
- Desarrollo de recursos humanos
- Capacidad gerencial
- Participación social
- Desarrollo de centros cooperantes
- Uso eficiente de recursos
- Aspectos económicos-financieros
- Aspectos de políticas como: privatización o descentralización.

## Ámbito europeo

Los programas marco europeos de investigación y desarrollo incluyen desde 1995 determinadas actividades de investigación sobre medio ambiente y salud.

La **Unión Europea** creó en el año 2003 la iniciativa denominada **SCALE** (Science, Children, Awareness, Legal instrument, Evaluation) ,4 que tiene como misión profundizar en los conocimientos sobre la compleja interacción entre el medio ambiente y la salud con objeto de adoptar medidas que reduzcan la incidencia de los factores medioambientales en la salud de las personas.

El **objetivo final** es crear un marco que ayude a comprender mejor las relaciones de causa-efecto entre el medio ambiente y la salud. Pero también tiene otros objetivos: la identificación y posible reducción de nuevas amenazas medioambientales para la salud así como el refuerzo de la capacidad de la Unión para legislar de manera más eficaz en este ámbito utilizando instrumentos jurídicos que permitan desarrollar una política comunitaria integrada y efectiva.

En la estrategia se prevé una aplicación progresiva y por ciclos. El primer ciclo va de 2004 a 2010 y tiene por objeto poner freno a las enfermedades provocadas por la contaminación ambiental. Su valor añadido es que permite mejorar los datos y los conocimientos, y reforzar la coordinación entre los sectores de la salud, el medio ambiente y la investigación.

El Plan prevé trece acciones orientadas en función de los siguientes objetivos:

- Lograr un mayor conocimiento de la relación exis-

tente entre medio ambiente y salud.

- Reforzar las actividades europeas de investigación, incluidas las cuatro principales enfermedades detectadas: asma/alergias, trastornos del desarrollo neurológico, cáncer y perturbaciones del sistema endocrino.

- Aplicar mecanismos que permitan mejorar la evaluación del riesgo, así como un sistema de detección precoz de fenómenos preocupantes como los efectos del cambio climático sobre la salud.

- Extraer conclusiones a partir de la información obtenida y las acciones llevadas a cabo, mediante campañas de sensibilización, una mejor comunicación en lo que a los riesgos se refiere y acciones de formación y educación.

La estrategia posibilitará la creación de un sistema comunitario de información que permitirá estudiar las incidencias globales del medio ambiente sobre la salud y las relaciones causa-efecto entre ambos, así como desarrollar una política integrada sobre medio ambiente y salud. Durante el primer ciclo se pondrán en marcha tres proyectos piloto con objeto de poner a punto un método para establecer un sistema europeo integrado de vigilancia del medio ambiente y la salud. Estos proyectos se centran principalmente en tres agentes contaminantes sobre los que la recogida y el análisis de datos están ya muy avanzados: las dioxinas, los metales pesados y los alteradores endocrinos (también denominados disruptores endocrinos). Durante el primer ciclo, se analizará la posibilidad de poner a punto un sistema europeo armonizado de vigilancia biológica infantil.

También se realizarán otras actividades de investigación para mejorar los conocimientos sobre los problemas de medio ambiente y salud; se dedicará un esfuerzo suplementario a reducir las exposiciones a los problemas medioambientales. Este esfuerzo se concentrará, en particular, en la calidad del aire, los metales pesados, los campos electromagnéticos y un entorno urbano saludable.

No obstante, la Unión Europea ha legislado sobre materias relativas a agentes peligrosos para la salud como los productos químicos (REACH) los alteradores endocrinos, los pesticidas, la contaminación del aire y el agua, el ruido, los residuos, los accidentes industriales y las radiaciones ionizantes.

Actualmente el llamado derecho de prevención de riesgos laborales ha evolucionado hacia el concepto

de salud ambiental, siendo estas normas las que rigen a la hora de desarrollar un entorno sano y seguro en el lugar donde los trabajadores desarrollan su actividad laboral.

La OMS aprobó en mayo de 2001 en la ciudad de Washington el Plan Regional de Salud de los Trabajadores, con el objetivo de: *"Contribuir al mejoramiento de las condiciones y medio ambiente de vida, trabajo, salud y bienestar de los trabajadores, fortaleciendo la capacidad técnica e institucional de los países, para desarrollar políticas efectivas de prevención y protección sanitaria para los trabajadores"*<sup>6</sup>.

Desde el 1 de enero de 2003, se aplica un **programa de acción comunitario en el ámbito de la salud pública**, que abarca el período 2003-2008. También se realizan otras acciones en los ámbitos del tabaquismo, la seguridad alimentaria, los campos electromagnéticos, la radio protección y la evaluación de las incidencias sobre la salud.<sup>7</sup>

También se creó una **estrategia comunitaria sobre salud y seguridad en el trabajo**., que tiene finalidad de facilitar la aplicación de la legislación existente en materia de salud y seguridad en el trabajo y dar un nuevo impulso durante el periodo en cuestión. Se basa en un análisis tras el cual la Comisión recuerda las tres exigencias que deben cumplirse para garantizar un entorno de trabajo seguro y saludable: la consolidación de la cultura de prevención de los riesgos, una mejor aplicación del Derecho existente y un planteamiento global del «bienestar en el trabajo». Para satisfacer esas condiciones, la estrategia comunitaria propone tres grandes orientaciones: la adaptación del marco jurídico, el apoyo a las gestiones de progreso (esfuerzos conjuntos de los empresarios, los trabajadores y la sociedad civil para mejorar la salud y el bienestar de las personas cuando trabajan) Esto se logra mejorando la organización y el entorno laborales, fomentando la participación de los trabajadores en todo el proceso de la World Health Promotion, ofreciendo opciones saludables y animando al desarrollo personal. Por último la integración de la problemática de la seguridad y la salud en el lugar de trabajo en otras políticas comunitarias.<sup>8</sup>

## Ámbito nacional

España ha creado el **Banco Público de Indicadores Ambientales (BPIA)** que es un proyec-

to de elaboración y difusión de la información ambiental del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino que permite disponer de un modo muy intuitivo y ágil de los principales datos sobre el medio ambiente.

Los indicadores se presentan en un formato ilustrado con gráficos, a los que acompañan definiciones y notas que los hacen asequibles para un público muy amplio. Los 68 indicadores ambientales se estructuran dentro de un sistema dividido en 14 áreas, que ofrecen un abanico muy amplio de asuntos relacionados con la conservación del medio ambiente y permiten ver su evolución en el tiempo, como lo son: Aire, Agua, Suelo, Naturaleza y Biodiversidad, Residuos, Agricultura, Energía, Industria, Pesca, Turismo, Transporte, Hogares, Medio Urbano y Desastres Naturales y Tecnológicos. La selección de los indicadores ha sido realizada en el contexto de la Red EIONET (Red Europea de Información y Observación del Medio Ambiente), cuyo Punto Focal Nacional reside en la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental.

Tiene como **objetivo principal** presentar un conjunto de indicadores que contribuyan al conocimiento de los aspectos ambientales más destacables en la totalidad o en parte del territorio español, elaborados de un modo sintético y con el mayor rigor posible.

Su **carácter es público**, por lo que podrán acceder a él todas las personas, colectivos u organismos que precisen obtener información ambiental disponible, para lo cual se ha elegido como modo de difusión la Web del Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino. Además, hay que destacar el carácter colectivo y consensuado del trabajo de selección en el contexto de la Red EIONET (Red Europea de Información y Observación del Medio Ambiente) cuyo Punto Focal Nacional es la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental.

Es un **proyecto abierto**. Los indicadores se estructuran en 14 áreas cuyo número puede ampliarse, igual que el número de indicadores que integran cada una de ellas. A medida que se calculan y actualizan los indicadores con la información más reciente, éstos se van incorporando a los diferentes capítulos.

Los indicadores de BPIA son **seleccionados** en base a los siguientes criterios:

- Que sean relevantes para el conocimiento del medio ambiente en España y que contribuyan al incremento de la conciencia ambiental de la sociedad española.

- Que los datos para elaborarlos estén disponibles, ya sea en fuentes oficiales o, en su defecto, en otros organismos, instituciones, asociaciones, etc., cuyo prestigio en el ámbito de que se trate esté reconocido públicamente

- Que puedan ser actualizados regularmente conforme a sus características de periodicidad y siempre que la carga de trabajo que ello represente sea razonable.

- Que sean fácilmente interpretables, susceptibles de ser comprendidos por la gran mayoría de la población.

Este proyecto tiene sus antecedentes en:

**El Sistema español de indicadores ambientales (SEIA)**, publicado por el Ministerio de Medio Ambiente entre 1996 y 2003.

**El Tronco común de indicadores ambientales**, documento de trabajo en el se incluyeron los indicadores que evalúan el grado de integración del medio ambiente en las políticas sectoriales.

**El Perfil ambiental de España** anual, publicación que presenta la mejor información disponible hasta la fecha e incluye las sugerencias de diversos paneles de expertos.

El trabajo se basa en el estudio de los siguientes indicadores:

- Agricultura
- Agua
- Aire
- Desastres naturales y Tecnológicos
- Energía
- Hogares
- Industria
- Medio urbano
- Naturaleza y Biodiversidad
- Pesca
- Residuos
- Suelo
- Transporte
- Turismo

## Bibliografía

1. Carta de Ottawa para la promoción de la Salud. WHO/ HPR (Health Promotion) / HP 95.1. Salud Pública Educ Salud 2001; 1(1): 19-22.
3. Comentario sobre la Carta de Bangkok. Helena E. Retrepo, MD, MPH. RPHEO, Electronic Journal of the International Union for Health Promotion and Education, 2005.Columbia.
4. Declaración de Yakarta sobre la promoción de la salud hacia el SXXI. Revista de Administración Sanitaria. Primera Época (1997-2001).Núm. 5. Vol. II, Enero/Marzo 1998.
5. Estrategia Europea, de 11 de junio de 2003, en materia de medio ambiente y salud. COM (2003)338 final.
6. Comunicación de la Comisión Europea, de 9 de junio de 2004, Plan de acción europeo de medio ambiente y salud (2004-2010). Diario Oficial C 49 de 28.2.2006. COM (2004) 416.
7. Plan Regional de Salud de los Trabajadores. Organización Panamericana de la Salud, Washington DC, Estados Unidos de América. Tennessee, Maritza (Editora), (2001).
8. Decisión nº 1786/2002/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 23 de septiembre de 2002 por la que se adopta un programa de acción comunitario en el ámbito de la salud pública (2003-2008). DOUE, L 301 de 20.11.2007.
9. Comunicación de la Comisión Europea, de 11 de marzo de 2002, relativa a la estrategia comunitaria de salud y seguridad en el trabajo (2002-2006). COM 2002/0118.
10. Decisión nº 1350/2007/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 23 de octubre de 2007 por la que se establece el segundo Programa de acción comunitaria en el ámbito de la salud (2008-2013) .Diario Oficial L 301 de 20.11.2007.





## Mujer con placa eritemato-vesiculosa circular

J. Gutiérrez de la Peña, C. M. Cardell

Especialistas en Dermatología

**Palabras clave:** Dermatitis anular. Diagnóstico diferencial.

**Key words:** Annular dermatitis. Differential diagnosis.

### Caso clínico

M.A.B. mujer de 59 años de edad, que acude a consulta dermatológica por una placa eritemato-vesiculosa circular pruriginosa en la región escapular izquierda. Ha sido tratada previamente con una crema de corticoides (Mometasona), que le aliviaba el prurito y le redujo la inflamación de la lesión (fig. 1). Como primera medida se aconseja retirar el tratamiento y se solicita un cultivo microbiológico y se realiza una biopsia. El examen con la luz de Wood no muestra fluorescencia. No refiere contacto con animales.

Entre los antecedentes personales patológicos de la paciente destaca alergia a la penicilina y a los analgésicos pirazolónicos. Ha padecido además en el pasado urticaria crónica idiopática y herpes simple labial recidivante. A la inspección en la piel se aprecia dermatoheliosis por exceso de exposición solar y la paciente refiere que ha sido tratada de queratosis y léntigos actínicos diversos mediante cirugía. Padece fibromialgia y depresión por lo que sigue tratamiento con Clotiazepam, Topiramato y Escitalopram. Además, padece hipercolesterolemia, que viene siendo tratada con Fluvastatina.

Transcurrida una semana se reciben los primeros resultados de las pruebas solicitadas: el cultivo bacteriano resulta negativo y en el examen anatomopatológico se detecta hiper y paraqueratosis, infiltrados perivasculares de células mononucleares y eosinófilos, compatible con toxicodermia. En la tinción con PAS no se aprecian hifas micóticas.

Ante este resultado se retiran dos medicamentos Topiramato y Clotiazepam, pero no se produce mejoría, más bien al contrario, la lesión se extiende en forma circular en anillos concéntricos, apareciendo numerosas pápulo-pústulas eritematosas (fig 2). Queda pendiente del cultivo micológico, que suele necesitar de un mínimo de un mes.

### Diagnóstico: Micosis o tiña corporal

### Comentarios

Las micosis son frecuentemente tratadas con cremas de cortisona, que ocasionan tiñas “incógnitas” y dificultan el diagnóstico dermatológico. Es habitual que el paciente haya sido tratado previamente con cremas que pueden alterar el aspecto de la lesión y dificultar el diagnóstico, como ocurrió en nuestro caso. El resultado del cultivo micológico se obtiene después de un mes y en este caso se demostró la presencia de *Trichophyton rubrum*, un hongo antropofílico, muy resistente a los tratamientos antimicóticos habituales. Resulta rara la localización en el dorso del tronco al no ser una zona expuesta al contacto con objetos contaminados, y no había evidencia de cómo pudo contagiarse. Es más frecuente encontrar este tipo de hongos en otras localizaciones como ocurre en las micosis de la cara o manos, de los pies y de las

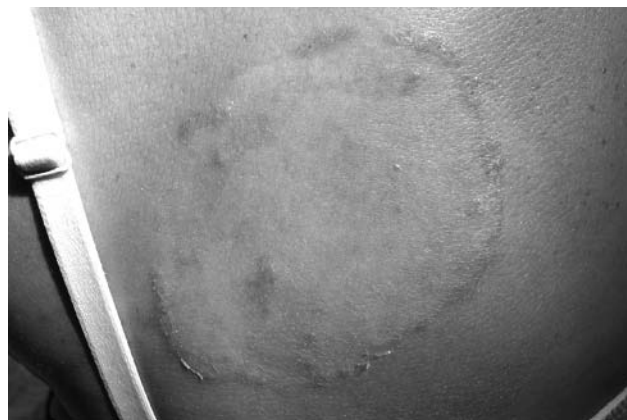


Fig. 1.



Fig. 2.

uñas. Fue tratada con crema de Ciclopirox dos veces al día, durante un mes, obteniéndose la desaparición de las lesiones. Existen una serie de eritemas anulares, como el eritema anular centrífugo, el eritema anular reumático, el eritema fijo medicamentoso etc, de etiología desconocida o favorecido por ciertos medicamentos o infecciones. Al tratarse de una paciente polimedicada con antecedentes de alergias y urticarias y al no ser una localización habitual de las micosis se crea cierta confusión diagnóstica, que se resuelve con el estudio microbiológico. Es importante solicitarlo antes de iniciar los tratamientos, para facilitar el diagnóstico etiológico, y no utilizar cremas sin sentido.

Los hongos patógenos se encuentran en tres hábitats: en la tierra los hongos geofílicos; en los animales de diversas especies, los hongos zoofílicos, y los adaptados al hombre conocidos como hongos antropofílicos. Estos gérmenes patógenos a su vez pueden dividirse en tres tipos: las Saproficias como la pitiriasis versicolor, las candidiasis producidas por levaduras del género *Cándida*, que pueden afectar a la piel y a las mucosas, y las dermatofitosis, que parasitan la piel y los anejos cutáneos como el pelo o las uñas. De estos últimos según el aspecto de las macroconidias o esporas asexuadas se consideran tres géneros: *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*.

Entre las especies de Dermatofitos los más destacados son: *Trichophyton verrucosum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *Microsporum audouinii*, *M. gypseum*, *M. canis* y *Epidermophyton floccosum*.

Si tenemos en cuenta la morfología de las lesiones y el elemento cutáneo parasitado, se pueden establecer las siguientes formas clínicas de dermatofitosis:

- 1º. Tiñas o dermatofitosis del cuero cabelludo.
- 2º. Herpes circinado, tiña corporis o dermatofitosis de la piel lampiña, dónde el hongo patógeno parasita tanto la epidermis como el vello.
- 3º. Eczema marginado de hebra o tiña inguinal, por localizarse la parasitación en esta zona anatómica.
- 4º. Dermatofitosis interdigital de los pies, tiña *pedis* o pie de atleta.
- 5º. Dermatofitosis palmares y/o plantares.

6º. Onicomycosis en las que el hongo afecta a las uñas de las manos o de los pies.

Nuestra paciente presentaba una tiña o micosis corporal por un hongo antropofílico del género *Trichophyton rubrum*, La forma clínica más frecuente es la de lesiones eritematosas únicas o múltiples, anulares o circinadas, con crecimiento centrífugo. El borde arciforme, está perfectamente delimitado, con morfología escamosa, vesiculosa o micropustulosa. El centro suele tener tendencia a la regresión parcial.

Las micosis pueden adoptar un aspecto atípico al ser tratadas previamente con corticoides que atenúan el componente inflamatorio sin curar la lesión, o ser eczematizadas por usar tópicos irritantes. En el diagnóstico diferencial debe incluirse los eczemas o dermatitis numulares, el eritema fijo medicamentoso, la psoriasis y lesiones circulares como en el eritema anular centrífugo, el granuloma anular y la pitiriasis rosada de Gibert. Para hacer el diagnóstico correcto hay que aislar al agente etiológico mediante cultivo microbiológico.

En cuanto al tratamiento de este tipo de micosis puede hacerse por vía tópica con antimicóticos sintéticos como las cremas o soluciones de miconazol, clotrimazol, econazol, bifonazol, ciclopirox, etc., aplicadas dos veces al día, durante tres semanas. Por vía oral con la griseofulvina o actualmente mejor con la Terbinafina a dosis de 250 mg/día, durante catorce días, o el Itraconazol a dosis de 200 mg/día durante nueve días.

En conclusión, las micosis con su aspecto circular o circinado son de fácil diagnóstico y de tratamiento eficaz. El uso inapropiado de cremas de corticoides altera la morfología de la lesión y dificulta el diagnóstico. Tampoco se deben utilizar antimicóticos en patología eczematosa numular, pitiriasis rosada y diversas dermatosis que se confunden con micosis, y se hace de forma inapropiada, que muchas veces irritan y agravan la enfermedad. Por tanto, como en todas las ramas de la medicina, también en dermatología antes de realizar un tratamiento si es posible debe hacerse el diagnóstico etiológico, imprescindible en las infecciones y parasitaciones cutáneas.

**Guía de terapéutica antimicrobiana de  
J. Mensa, J.M. Gatell, J.E. García-Sánchez,  
E. Letang i E. López-Suñé**

Joan March Noguera

Grup d'Investigació d'Història de la Salut IUNICS - UIB  
Acadèmic corresponent



*Publicación científica biomédica.*

*Cómo escribir y publicar un artículo de investigación*

*J. Jiménez Villa; J. M. Argimon Pallàs; A. Martín Zurro; M. Vilardel Tarrés(coords.)*

Els professionals de la salut de parla catalana de més de 60 anys recordam amb estimació la sortida a la llum, ara fa ja 30 anys (l'any 1980), de l'Índex Farmacològic, coordinat pel jove doctor Joan-Ramon Laporte, i editat per l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.

Aquest llibre, pioner de les guies terapèutiques arreu de tot l'Estat, dedicava ja molta atenció a la utilització adequada dels antibiòtics i advertia contra els perills del seu ús indiscriminat.

Les autoritats sanitàries de tot el món duen anys advertint força que l'ús indiscriminat dels antibiòtics,

principalment per l'automedicació, però també per les prescripcions equivocades en relació amb l'elecció de l'antibiòtic o la seva posologia, que posen en perill la seva eficàcia.

L'equip encapçalat pels doctors Josep Mensa i Josep M<sup>a</sup> Gatell, de l'Hospital Clínic de Barcelona, la farmacèutica, també del Clínic, Esther López, el doctor Emilio Letang del Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB) i del Clínic, així com José Elías García Sánchez, del Hospital Universitario de Salamanca, a més del seu ampli aplec de col·laboradors, han tret a llum, enguany i per vintena vegada, aquesta guia.

El fet que un llibre d'aquest estil, sense especial subvenció per les autoritats sanitàries, s'hi hagi editat any rere any des de fa 20 anys, ens dóna una idea del grau d'acceptació d'aquesta obra pels professionals de la salut. No és una autoritat sanitària però sí una eminença sanitària el professor Ciril Rozman, del qual els coordinadors de la Guia conserven, a mode d'homenatge, el pròleg que va escriure a la primera edició de l'obra (1991) en el qual, una vegada més, el professor Rozman encertava en el seu diagnòstic quan pronosticava l'èxit de la Guia Terapèutica Antimicrobiana.

La Guia del 2010 no presenta singularitats estructurals en relació amb les guies dels darrers

anys, però, això sí, ha estat actualitzada de forma detallada en cada un dels seu epígrafs.

Així, al llarg de les seves 685 pàgines, conserva la seva estructura de 7 capítols, els qual versen sobre:

- 1) Características de los antimicrobianos.
- 2) Tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos específicos.
- 3) Conducta a seguir y tratamiento empírico de algunos síndromes de etiología infecciosa.
- 4) Prevención de las infecciones.
- 5) Consejos generales para viajeros.
- 6) Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y SIDA. Tratamiento y prevención de las infecciones oportunistas asociadas.
- 7) Especialidades farmacéuticas de los principios activos descritos en la Guía.

Des de fa anys, la Guia de terapèutica antimicrobiana ve tenint en compte el fenomen mundial de la globalització i contempla les possibles infeccions que poden afectar als europeus que viatgen o emigren a països amb una morbositat diferent a l'europea, així com la possibilitat que viatgers o immigrants de més enllà d'Europa importin als països europeus malalties suposadament eradicades o focalitzades.



# GRUPO OXIDOC

AVALADO Y RECOMENDADO POR:



Federación  
Andaluza  
de Fútbol



Centro de Estudios,  
Desarrollo e Investigación  
del Fútbol Andaluz



Federación  
de Fútbol  
de las  
Islas Baleares

(1) Muertes por Accidente Tráfico en 2008: **2.181**

(2) Muertes Súbitas por Infarto en 2008: **25.000**

“El 80% de las **muertes súbitas cardíacas**  
se pueden evitar actuando en los 5 primeros  
minutos”

**DESFIBRILADOR ZOLL**  
*It's about time.*  
**A&E PLUS**



**GARANTIA TOTAL  
DE 5 AÑOS**

¡ ACTUALMENTE EL MEJOR DESFIBRILADOR SEMI-AUTOMÁTICO DEL MUNDO !

¡ ÚNICO DE 3ª GENERACIÓN !

IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR EN EXCLUSIVA PARA ESPAÑA

**OXIDOC**

Asival, 18

Polígono Industrial Can Valero

07011 Palma de Mallorca

Tel. 902 875 555

Fax 902 875 365

Mail [desfibrilador@oxidoc.com](mailto:desfibrilador@oxidoc.com)



ER-0352/2002  
GA-2008/13306  
GS-0055/2008



 | Siempre,  
estaremos a su lado



Para ocuparnos de su salud en su crecimiento, en su juventud y en todas las etapas de la vida.

Esa es una realidad para cuantos han nacido con nosotros y siguen confiando a ASISA el cuidado de su salud.

Para ASISA es una satisfacción y un estímulo que queremos compartir con cuantos integran nuestro cuadro médico. Es una forma de entender la asistencia sanitaria que nos distingue y constituye una de las señas de identidad de nuestra Compañía.

- asisa **salud**
- asisa **plus**
- asisa **autónomos**
- asisa **empresas**
- asisa **dental**
- asisa **hospitalización**
- asisa **accidentes**
- asisa **previsión**

Y ahora también:

**asisa**  
*vida*

**asisa**   
**Somos médicos**

asisa Baleares Pere Dezcallar i Net, 10 • 07010 Palma de Mallorca • Tels: 971 72 24 46/ 971 71 46 84 • e-mail: [jvillar@asisa.es](mailto:jvillar@asisa.es)

asisa contrata 901 10 10 10 | asisa informa 902 010 010 | [asisa.informacion@asisa.es](mailto:asisa.informacion@asisa.es) • [www.asisa.es](http://www.asisa.es)

# TARJETA EXCLUSIVE

Disfruta de las ventajas  
de la primera tarjeta  
"Etiqueta Negra".



Te presentamos la nueva tarjeta **Exclusive de Banca March**, una tarjeta diseñada especialmente para nuestros clientes más exclusivos.

**Disfruta de un excepcional abanico de servicios y descuentos exclusivos:** servicio de reservas, descuentos en spas, balnearios y campos de golf, plan de protección de tarjetas y de teléfono móvil, seguro de asistencia en viajes con las coberturas más amplias del mercado, seguro de accidentes de 1 millón de euros y un largo etcétera, que sitúan al más alto nivel a la tarjeta Exclusive y a su titular.

Infórmate en nuestras oficinas, en [www.bancamarch.es](http://www.bancamarch.es) o llamando al teléfono **901 111 000**

Más  
de **80 años**  
a tu servicio

**TRADICIÓN  
DE FUTURO**

 **BANCA MARCH**